

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention
Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Том 10 №3 2019
Vol. 10 №3 2019

Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса

Сердечная ресинхронизирующая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью: взгляд терапевта, кардиолога

Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка назначения антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов у пациентов со стабильной стенокардией в амбулаторной практике г. Курска и г. Кишинева

Особенности фармакокинетики эналаприла у больных артериальной гипертензией в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Статины, печень и гепатотоксичность: доказательства против домыслов

Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий

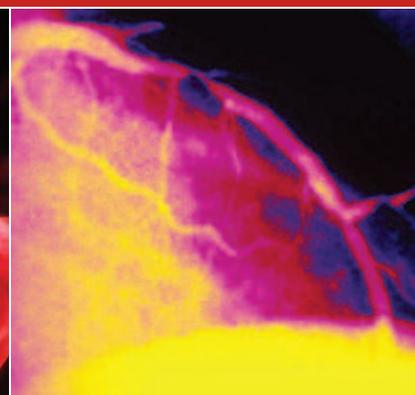
Диагностическое значение шаперонной активности белков теплового шока 70 при коронарном атеросклерозе

Предотвращение развития гипогликемии: современные возможности

Оценка качества жизни у пациентов старшего возраста, перенесших хирургическую коррекцию стеноза аортального клапана

Положительный терапевтический эффект применения блокатора if-каналов ивабрадина у пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза и наследственной тромбофилией (клиническое наблюдение)

Итоги XIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики





CONSIQIUM MEDICUM

Личный кабинет

ЖУРНАЛЫ | ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ | МЕРОПРИЯТИЯ | ЛЕКАРСТВА | МЕДТЕХНИКА | КОМПАНИИ | ВАКАНСИИ | ПАРТНЕРЫ

Эндокринология

Свежие номера



Consilium Medicum №11, 2014

Применение нового противовоспалительного препарата...

Влияние фенстирида на клинико-иммунологический статус больных саркоидозом

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов...



Справочник поликлинического врача №12, 2014

Клиническая фармакология современного противовирусного препарата

Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций...

Доказательная база применения лизиноприла при...



Гинекология №6, 2014

Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...

Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

Бесплатные полнотекстовые интернет-версии 27 профессиональных медицинских и фармацевтических журналов и газет

Ваша собственная выборка статей и получение анонсов по интересующей тематике

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

Топ просмотров



11-й Международный симпозиум по эстетической медицине – SAM Symposium

Основные темы симпозиума: профилактика аритмий, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть, неинвазивная электрофизиология, мониторинг в имплантируемых устройствах, технологии навигации и визуализации, электрокардиостимуляция, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, мониторинг в имплантируемых устройствах.

Онлайн-трансляции и архив прошедших медицинских мероприятий

ЛЕКАРСТВА



Белара®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Низкодозированный монофазный комбинированный оральный контрацептив Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата.

Информация о лекарственных средствах, результаты клинических исследований, новости фармацевтических компаний



Кардионат®

Кардиология

Компания: STADA CIS

Кардионат® (мельдония дигидрат) - препарат нового поколения, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей, синтетический аналог гамма-бутиробетаина.



Мидиана®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральный контрацептив. В его состав входят этинилэстрадиол – 30 мкг и дроспиренон – 3 мг.

СМ-НАВИГАТОР

Простой	Расширенный	Внешние источники
Инструкция по поиску по внешним источникам		
Поисковый запрос		stroke
Выберите источник		<input checked="" type="radio"/> Cochrane Library <input type="radio"/> PubMed <input type="radio"/> CEBM

Бесплатный поиск в архивах крупнейших медицинских веб-ресурсов (Cochrane Library, PubMed, CEBM) для экономии вашего времени. Вы можете воспользоваться функцией «Поиск по внешним источникам», не уходя с сайта

Быть пользователем сайта **www.con-med.ru** – это значит: быть в курсе всех новейших достижений в области современной медицины; подготовиться к экзамену, аттестации, защите диссертации.





CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Том 10 № 3
2019

orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, кардиологической и кардиосоматической реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

Бубнова М.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Барбараш О.Л. (Кемерово) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Бузиашвили Ю.И. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Иоселиани Д.Г. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Задонченко В.С. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Карпов Р.С. (Томск) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Лазебник Л.Б. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Мартынов А.И. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Никитин Ю.П. (Новосибирск) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) – д-р мед. наук, проф.
Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Шестакова М.В. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.

Редакционный совет

Болдуева С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Галаявич А.С. (Казань) – д-р мед. наук, проф.
Гарганеева А.А. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Иванова Г.Е. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф.
Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Кухарчук В.В. (Москва) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.
Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.

Мазаев А.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Мазаев В.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Никулина С.Ю. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.
Перова Н.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Репин А.Н. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Сыркин А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.
Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Международная редакционная коллегия

Belardinelli R. (Анкона, Италия) – проф.
Burgarella F. (Бергамо, Италия) – проф.
Downey H.F. (Техас, США) – проф.

Manukhina E.B. (Техас, США) – проф.
Suceveanu M.-C. (Ковасна, Румыния) – проф.
Tenenbaum A. (Тель-Авив, Израиль) – проф.
Vasiliauskas D. (Каунас, Литва) – проф.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961 от 18 декабря 2015 г.
Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»
Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум».
Адрес издателя:
125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40
Адрес типографии:
107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21
Общий тираж: 10 тыс. экз.
Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. orscience.ru
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.
Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. № 21-р
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31к4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: orscience.ru
E-mail: or@hpmr.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
Э.А. Батова
Научный редактор:
Е.В. Наумова
Литературные редакторы-корректоры:
М.Э. Витвицкая, И.Г. Телегина

Дизайн и верстка:
Д.А. Антонова

 объединённая редакция

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия, Москва,
Жуков проезд, 19
Почтовый адрес:
127055, Москва, а/я 37
Телефон: +7 (495) 926-29-83
Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию: Т.Л. Скоробогат
Менеджер по работе с ключевыми клиентами: Н.А. Зуева
Директор по рекламе:
Н.М. Сулова
Менеджер по рекламе:
Т.А. Романовская
Подписка:
subscribe@con-med.ru
+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

 MEDIAMEDICA



CardioСоматика

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Vol. 10 №3
2019

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

orscience.ru

CardioSomatics – is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine.

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow)
Honored Scientist of the Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD, Associate Member of Russian Academy (Moscow)
Prof. Barbarash O.L., MD, Associate Member of Russian Academy (Kemerovo)
Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)
Prof. Ioseliani D.G., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Zадionchenko V.S., MD (Moscow)
Prof. Karpov R.S., MD, Academician of Russian Academy (Tomsk)

Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)
Prof. Martynov A.I., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)
Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician of Russian Academy (Novosibirsk)
Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)
Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow)
Prof. Shestakova M.V., MD, Academician of Russian Academy (Moscow)

Editorial Council

Prof. Boldueva S.A., MD (Moscow)
Prof. Britov A.N., MD (Moscow)
Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)
Prof. Garganeeva A.A., MD (Tomsk)
Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)
Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)
Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)
Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member of Russian Academy (Moscow)
Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)

Prof. Mazaev A.P., MD (Moscow)
Prof. Mazaev V.P., MD (Moscow)
Prof. Nicoulina S.Yu., MD (Krasnoyarsk)
Prof. Perova N.V., MD (Moscow)
Prof. Repin A.N., MD (Tomsk)
Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)
Prof. Chumakova G.A., MD (Barnaul)
Prof. Shlyk S.V., MD (Rostov-on-Don)
Prof. Shulman V.A., MD (Krasnoyarsk)

International Editorial Board

Prof. Belardinelli R., MD (Ancona, Italy)
Prof. Burgarella F., MD (Bergamo, Italy)
Prof. Downey H.F., MD (Texas, USA)
Prof. Manukhina E.B., MD (Texas, USA)

Prof. Suceveanu M.-C., MD (Covasna, Romania)
Prof. Tenenbaum A., MD (Tel-Aviv, Israel)
Prof. Vasiliauskas D., MD (Kaunas, Lithuania)

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media
Registration number: ПИ №ФС77-63961
Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya
Publisher: Konsilium Medikum
Publisher address: 3, 40 Novii Zikovskii tr., Moscow, 125167
Printing House: 21 Electrozavodskaya st., Moscow, 107023
Circulation: 10 000 copies.
The Journal content is free. Subscribe form is on the web-site.
Catalogue "Pressa Rossii" 13100.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. Information for authors at orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.
The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.
According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.
All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address: 31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia
Phone: +7 (495) 098-03-59
Website: orscience.ru
E-mail: or@hpmpru

Medical director:
Boris A. Filimonov

Chief Executive:
Evelina A. Batova

Science Editor:
Elena V. Naumova

Literary editors-proofreaders:
Marina E. Vitvitskaya,
Irina G. Telegina

Design and layout:
Darya A. Antonova

MMA "MediaMedica"

Address: 19 Zhukov tr., Moscow, Russia
Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055
Phone: +7 (495) 926-29-83
On-line version: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru

Management and development adviser:
Tatiana L. Scorobogat

Key account Manager:
Nelly A. Zueva

Advertising services director:
Natalia M. Surova

Advertising services Managers:
Tatyana A. Romanovskaya

Subscription:
subscribe@con-med.ru
+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

СОДЕРЖАНИЕ

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса

М.А. Борцова, Е.А. Демченко, П.А. Федотов, О.С. Ганенко, Т.А. Лелявина, В.Л. Галенко, С.Г. Замесов, О.А. Бабич, М.Ю. Ситникова 6

ОБЗОР

Сердечная ресинхронизирующая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью: взгляд терапевта, кардиолога

Е.В. Резник, С.Ю. Солтис, Д.В. Устюжанин, И.Г. Никитин 13

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка назначения антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов у пациентов со стабильной стенокардией в амбулаторной практике г. Курска и г. Кишинева

С.В. Поветкин, О.В. Левашова, Е.Г. Ключева, В.И. Гикавый, Н.Г. Бачински, Л.А. Подгурски, Л.М. Цуркан 30

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности фармакокинетики эналаприла у больных артериальной гипертензией в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

М.В. Журавлева, А.Б. Прокофьев, А.И. Дмитриев, С.А. Белков, Е.С. Мельников, Т.А. Родина, А.А. Данько 37

ОБЗОР

Статины, печень и гепатотоксичность: доказательства против домыслов

М.Г. Бубнова, Л.Е. Парнес 42

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий

Н.В. Орлова, Ю.Н. Федулаев 50

АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Диагностическое значение шаперонной активности белков теплового шока 70 при коронарном атеросклерозе

Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков 60

ЛЕКЦИЯ

Предотвращение развития гипогликемии: современные возможности

Е.В. Доскина, Б.М. Танхилевич 65

ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ И КЛАПАНОВ СЕРДЦА:

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Оценка качества жизни у пациентов старшего возраста, перенесших хирургическую коррекцию стеноза аортального клапана

А.Н. Молчанов, В.В. Ромашкин, И.А. Урванцева 71

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Положительный терапевтический эффект применения блокатора if-каналов ивабрадина у пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза и наследственной тромбофилией (клиническое наблюдение)

Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, А.В. Жито 79

ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ

МАТЕРЬЯЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Итоги XIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

85

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

Safety and effectiveness of physical training in inotrop-dependent patients with compensation for chronic heart failure at the level of the III–IV functional class

Mariia A. Bortsova, Elena A. Demchenko, Petr A. Fedotov, Olga S. Ganenko, Tatiana A. Lelyavina, Viktoriia L. Galenko, Sergei G. Zamesov, Oksana A. Babich, Mariia Yu. Sitnikova 6

REVIEW

Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure: the view of a therapist, cardiologist

Elena V. Reznik, Semen Yu. Solits, Dmitrii V. Ustuzhanin, Igor G. Nikitin 13

ORIGINAL ARTICLE

Comparative pharmacoepidemiological assessment of antianginal, antiplatelet and lipid-lowering drugs in patients with stable angina in outpatient practice in Kursk and Chisinau

Sergey V. Povetkin, Oxana V. Levashova, Elena G. Klyueva, Victor I. Ghicavii, Nicolae G. Batchinschi, Lilia A. Pjdgurschi, Lucia M. Turcan 30

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacokinetics of enalapril in patients with arterial hypertension depending on the glomerular filtration rate

Marina V. Zhuravleva, Aleksei B. Prokofiev, Artem I. Dmitriev, Sergei A. Belkov, Evgenii S. Melnikov, Tatiana A. Rodina, Andrei A. Danko 37

REVIEW

Statins, liver, and hepatotoxicity: evidence against speculation

Marina G. Bubnova, Lev E. Parnes 42

BEST PRACTICE

Health school for patients with atrial fibrillation

Natalia V. Orlova, Iurii N. Fedulaev 50

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic value of chaperone activity of heat shock proteins 70 in coronary atherosclerosis

Julia A. Kotova, Anna A. Zuiikova, Alexander N. Pashkov 60

LECTURE

Hypoglycemia Prevention: Current Opportunities

Elena V. Doskina, Boris M. Tankhilevich 65

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of quality of life in elderly patients moving surgical correction of aortal valve stenosis

Andrey N. Molchanov, Valery V. Romachkin, Irina A. Urvantseva 71

CLINICAL CASE

Positive effect of if-channel's blocker ivabradine therapy in a patient with ischemic chronic heart failure with preserved left ventricle ejection fraction and hereditary thrombophilia (clinical case)

Iurii N. Belenkov, Elena V. Privalova, Irina S. Ilgisonis, Iuliiia I. Naymann, A.V. Zhito 79

CONFERENCE PROCEEDINGS

Results of XII Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Rehabilitation and secondary prevention in cardiology" of the Russian Society of Cardiosomal Rehabilitation and Secondary Prevention

Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса

М.А. Борцова^{✉1}, Е.А. Демченко¹, П.А. Федотов¹, О.С. Ганенко¹, Т.А. Лелявина¹, В.Л. Галенко¹, С.Г. Замесов², О.А. Бабич¹, М.Ю. Ситникова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия

✉marja_@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов со стабилизацией течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) на уровне III–IV функционального класса (ФК).

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование включены мужчины 18–65 лет, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в связи с декомпенсированной ХСН III–IV ФК, фракцией выброса левого желудочка 30% и ниже вследствие ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии, получающие допамин или добутамин в течение 2 нед и более, стабилизацией сердечной недостаточности на уровне III–IV ФК и артериального давления 90/60 мм рт. ст. и выше на фоне продолжающейся инотропной терапии. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я – участвующие в программе физической реабилитации (ПФР), 2-я – получающие стандартную терапию ХСН.

Результаты. Не выявлено увеличения количества летальных случаев и числа пациентов с эпизодами декомпенсации ХСН в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. Число эпизодов декомпенсации ХСН до IV ФК было выше во 2-й группе по сравнению с 1-й: 13 (50%) – в 1-й группе и 20 (80%) – во 2-й ($p=0,04$). Эпизоды декомпенсации ХСН, потребовавшие перевода в отделения анестезиологии и реанимации, встречались в 2 раза реже у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й: 8 (31%) и 16 (64%) соответственно ($p=0,03$). У больных 1-й группы не зарегистрировано злокачественных желудочковых нарушений ритма во время физических тренировок и в течение 3 ч после их окончания. Отмечена тенденция (без достижения статистически значимого различия) к снижению эпизодов тромбоэмболии легочной артерии у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й ($p=0,05$). В 1-й группе через 6 мес отмечалось снижение числа инфекций нижних дыхательных путей – бронхитов + пневмоний по сравнению со 2-й группой ($p=0,0006$).

Заключение. Участие инотроп-зависимых пациентов в индивидуально разработанной ПФР не повышает их смертность и не увеличивает у них количество жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. В группе инотроп-зависимых пациентов, участвующих в ПФР, отмечались значимое снижение числа инфекций нижних дыхательных путей и тенденция к снижению числа тромбоэмболий легочной артерии по сравнению с пациентами, не участвующими в ПФР.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инотропная поддержка, допамин, добутамин, физическая реабилитация, физические тренировки.

Для цитирования: Борцова М.А., Демченко Е.А., Федотов П.А. и др. Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса. CardioСоматика. 2019; 10 (3): 6–12. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190442

Original Article

Safety and effectiveness of physical training in inotrop-dependent patients with compensation for chronic heart failure at the level of the III–IV functional class

Mariia A. Bortsova^{✉1}, Elena A. Demchenko¹, Petr A. Fedotov¹, Olga S. Ganenko¹, Tatiana A. Lelyavina¹, Viktoriia L. Galenko¹, Sergei G. Zamesov², Oksana A. Babich¹, Mariia Yu. Sitnikova¹

¹Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

²City Hospital №26, Saint Petersburg, Russia

✉marja_@mail.ru

Abstract

Aim. To assess the safety and effectiveness of physical training in inotrop-dependent patients with stabilization of the course of chronic heart failure (CHF) at the level of the III–IV functional class (FC).

Materials and methods. The prospective randomized study included men of 18–65 years old who were committed to Almazov National medical research center "due to decompensated CHF III–IV FC, left ventricular ejection fraction of 30% or less due to coronary heart disease or dilated cardiomyopathy receiving dopamine or dobutamine for 2 weeks or more, stabilizing heart failure at level III–IV FC and arterial pressure 90/60 mm and above against the background of ongoing inotropic therapy. Patients were randomized into 2 groups: 1st – those participating in the physical rehabilitation program (PRP), 2nd – receiving standard CHF therapy.

Results. There was no increase in the number of fatal cases and the number of patients with episodes of decompensation of CHF in the 1st group compared with the 2nd group. The number of episodes of CHF decompensation before FC IV was higher in the 2nd group compared to the 1st: 13 (50%) in the 1st group and 20 (80%) in the 2nd ($p=0.04$). Episodes of CHF decompensation, requiring transfer to the anesthesiology and resuscitation departments, were 2 times less frequent in patients of the 1st group compared to the 2nd: 8 (31%) and 16 (64%), respectively ($p=0.03$). In patients with the 1st group, malignant ventricular arrhythmias were not registered during physical training and for 3 hours after their completion. There was a tendency (without achieving a statistically significant difference) to a decrease in pulmonary thromboembolism episodes in patients of the 1st group compared with the 2nd ($p=0.05$). In the 1st group, after 6 months, there was a decrease in the number of lower respiratory tract infections – bronchitis + pneumonia compared with the 2nd group ($p=0.0006$).

Conclusion Participation of inotropic-dependent patients in individually designed RPF does not increase their mortality and does not increase their number of life-threatening cardiac rhythm disturbances. In the group of inotropic-dependent patients participating in RPF, there was a significant decrease in the number of lower respiratory tract infections and a tendency to a decrease in the number of pulmonary embolism compared with patients not participating in RPF.

Key words: chronic heart failure, inotropic support, dopamine, dobutamine, physical rehabilitation, physical training.

For citation: Bortsova M.A., Demchenko E.A., Fedotov P.A. et al. Safety and effectiveness of physical training in inotropic-dependent patients with compensation for chronic heart failure at the level of the III–IV functional class. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (3): 6–12. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190442

Введение

В течение длительного времени тяжелая сердечная недостаточность (СН) являлась противопоказанием к проведению физической реабилитации (ФР) [1]. В настоящее время доказаны положительные эффекты индивидуальных физических тренировок (ФТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–IV функционального класса (ФК), включающие в себя улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни (КЖ), снижение числа госпитализаций [2], поэтому ФР рекомендована всем больным с ХСН I–IV ФК при стабильном течении заболевания и отсутствии потребности во внутривенной вазодилатирующей и инотропной терапии [3, 4].

У части пациентов с терминальной ХСН стабилизация течения СН и гемодинамических показателей достигается только на фоне продолжающейся терапии инотропными препаратами (далее – инотроп-зависимые пациенты) [5, 6].

Учитывая быстрый темп развития высокотехнологичных методов лечения СН, в том числе трансплантации сердца (ТС), в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» отмечается рост числа госпитализированных больных с тяжелой СН, требующих длительной инотропной поддержки в период ожидания донорского сердца. Наиболее часто используемыми препаратами данной группы являются допамин и добутамин. Увеличение числа таких пациентов потребовало совершенствования методов лечения для пролонгирования стабильной фазы ХСН и дожития до ТС, уменьшения количества осложнений госпитального этапа. Такой подход включал оптимизацию применения основных препаратов для лечения ХСН, гибкую диуретическую терапию, имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, максимально возможную реваскуляризацию, своевременное применение электрофизиологических методов [7], имплантацию систем поддержки кровообращения. Одним из резервных методов терапии больных с терминальной ХСН остается ФР, безопасность и эффективность которой у инотроп-зависимых пациентов в настоящее время не изучены.

Целью настоящей работы стала оценка безопасности и эффективности ФТ у инотроп-зависимых пациентов со стабилизацией течения ХСН на уровне III–IV ФК.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование, одобренное этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», протокол №122 от 16.06.2014.

Критерии включения: мужчины в возрасте 18–65 лет, госпитализированные в специализированные кардиологические отделения для больных с СН ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2014 по 2018 г. в связи с декомпенсированной терминальной ХСН III–IV ФК, фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 30\%$ (по Симпсон) вследствие ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии; установленный диагноз ХСН в течение предшествующих 6 мес и более, инотропная терапия на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН в течение 2 нед и более, стабилизация клинической картины СН на уровне III–IV ФК и артериального давления (АД) $\geq 90/60$ мм рт. ст. на фоне продолжающейся инотропной терапии; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: нестабильная гемодинамика, требующая увеличения доз инотропных препаратов, прогрессирование СН с потребностью в наращивании объема диуретической терапии; устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии; частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое на момент включения более 100 уд/мин; нестабильная стенокардия в течение предшествующего 1 мес, инфаркт миокарда, перенесенный в течение предшествующих 3 мес; острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 мес; тяжелая сопутствующая патология, влияющая на 6-месячный прогноз жизни; выраженные интеллектуально-мнестические нарушения; низкий комплаенс.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Основу индивидуализированных программ ФР (ПФР) составили алгоритмы ФТ пациентов без инотропной поддержки [3], которые адаптированы для инотроп-зависимых больных, в том числе с исходным уровнем теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) < 100 м и пациентов, не способных выполнить ТШХ. Начальный комплекс лечебной гимнастики включал в себя общеразвивающие упражнения для мелких и средних мышечных групп и суставов с малым (не более 5) количеством повторений; динами-

Таблица 1. Характеристика пациентов Table 1. Patient Characteristics			
Показатель	1-я группа, ФР (+), n=26	2-я группа, ФР (-), n=25	p
Возраст, лет, Ме [LQ; UQ]	49 [45; 60]	55 [44; 58]	0,84
Длительность госпитализации, койко/день	52 [33; 70]	43 [24; 109]	0,81
Особенности ХСН			
ХСН III ФК, n (%)	17 (65%)	17 (68%)	1,0
ХСН IV ФК, n (%)	9 (35%)	8 (32%)	1,0
Длительность ХСН, лет, Ме [LQ; UQ]	5 [3; 7]	1 [1; 4]	0,74
Анамнез			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (46%)	14 (56%)	0,58
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	14 (54%)	11 (44%)	0,58
Фибрилляция и трепетание предсердий, n (%)	17 (65%)	9 (36%)	0,051
Неустойчивые пароксизмальные желудочковые тахикардии в анамнезе, n (%)	20 (77%)	14 (56%)	0,14
Пневмония в течение предшествующих 6 мес, n (%)	8 (31%)	4 (16%)	0,32
ТЭЛА в течение предшествующих 6 мес, n (%)	12 (46%)	8 (32%)	0,39
Сахарный диабет, n (%)	4 (15%)	4 (16%)	1,0
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	3 (12%)	2 (8%)	1,0
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	4 (15%)	8 (32%)	0,20
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	7 (27%)	2 (8%)	0,14
Стентирование коронарных артерий, n (%)	5 (19%)	1 (4%)	0,19
Сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, n (%)	2 (8%)	2 (8%)	1,0
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, n (%)	6 (23%)	1 (4%)	0,10
Гемодинамические показатели			
Систолическое АД, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	96 [90; 97]	96 [90; 100]	0,78
Диастолическое АД, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	60 [60; 70]	96 [60; 70]	0,83
ЧСС, уд/мин, Ме [LQ; UQ]	80 [75; 82]	83 [74; 92]	0,08
Лабораторные и инструментальные показатели			
N-терминальный предшественник натрийуретического пептида, пг/мл, Ме [LQ; UQ]	4400 [2000; 5000]	5600 [2500; 10 000]	0,35
ФВ ЛЖ по Симпсон, %, Ме [LQ; UQ]	19 [17; 27]	22 [18; 23]	0,72
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл, Ме [LQ; UQ]	237 [185; 271]	250 [204; 306]	0,28
Митральная недостаточность, степень, Ме [LQ; UQ]	2,0 [1,5; 3,0]	2 [2; 3]	0,13
Трикуспидальная недостаточность, степень, Ме [LQ; UQ]	2 [1; 2,5]	2,5 [2; 3]	0,98
Сердечный индекс, л/мин/м ² , Ме [LQ; UQ]	2,0 [1,7; 2,1]	1,7 [1,6; 2,3]	0,53
Легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуда, Ме [LQ; UQ]	4,0 [2,8; 6,6]	2,9 [2,8; 3,6]	0,27
Центральное венозное давление, мм рт. ст., Ме [LQ; UQ]	10 [0; 14]	16 [4; 23]	0,45
Показатели КЖ и толерантности к физической нагрузке			
КЖ, баллы, Ме [LQ; UQ]	82 [78; 89]	82 [75; 89]	0,50
ТШХ, м, Ме [LQ; UQ]	158 [150; 180]	150 [120; 170]	0,09
Примечание. Здесь и в табл. 2: ФР (+) – группа больных с ФР, ФР (-) – группа больных без физической реабилитации. Note. Here and in tab. 2: FR (+) - a group of patients with FR, FR (-) - a group of patients without physical rehabilitation.			



ческие упражнения чередовались с дыхательными и упражнениями на расслабление. Занятия проводились в исходном положении лежа или сидя в зависимости от тяжести состояния пациента, их начальная продолжительность не превышала 7 мин. При хорошей переносимости занятия осуществлялись ежедневно, не менее 5 раз в неделю. Увеличение интенсивности физических нагрузок (количество выполненных упражнений, общая длительность и плотность занятия) проводилось индивидуально по мере расширения двигательного режима пациентов. Гемодинамические показатели (ЧСС, АД) и частота дыхательных движений оценивались до начала занятия лечебной гимнастикой, в основной части (на высоте нагрузки), в конце заключительной части занятия, через 10 и 60 мин после его завершения. С целью обеспечения безопасности наблюдение за пациентами из обеих групп осуществлялось в условиях обору-

Таблица 2. Медикаментозная терапия синдрома ХСН
Table 2. Drug therapy for CHF syndrome

Медикаментозные препараты	1-я группа, ФР (+), n=26		2-я группа, ФР (-), n=25		p
	абс.	%	абс.	%	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II типа	6	23	6	24	1,0
β-Адреноблокаторы	20	77	22	88	0,46
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	24	92	18	72	0,08
Фуросемид внутривенно (Лазикс)	18	69	20	80	0,52
Фуросемид (таблетки)	14	54	8	32	0,16
Торасемид	4	15	8	32	0,20
Гидрохлоротиазид	8	31	4	16	0,32
Ацетазоламид	12	46	12	48	1,0
Дигоксин	1	4	4	16	0,19
Ивабрадин	6	23	4	16	0,73
Допамин	16	62	20	80	0,22
Добутамин	10	38	6	24	0,37

Таблица 3. Сопутствующая медикаментозная терапия
Table 3. Concomitant Drug Therapy

Медикаментозные препараты	1-я группа, ФР (+), n=26		2-я группа, ФР (-), n=25		p
	абс.	%	абс.	%	
Амиодарон	13	50	13	52	0,56
Антикоагулянты	17	65	23	92	0,04
Дезагреганты	10	38	9	36	0,54
Инсулины	2	8	2	8	0,56
Пероральные сахароснижающие препараты	3	12	0	0	0,23
Ингаляционная терапия при заболеваниях легких	5	19	1	4	0,19
Статины	5	19	7	28	0,52

дованных прикроватными мониторами палат кардиологического отделения под контролем лечащего врача и врача лечебной физкультуры.

В качестве первичных конечных точек оценены: частота числа тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА), инфекций нижних дыхательных путей – НДП (бронхиты и пневмонии). Вторичными конечными точками исследования были динамика ФК ХСН, число эпизодов декомпенсации ХСН, потребовавших перевода в отделения анестезиологии и реанимации, смертность, гемодинамически значимые желудочковые нарушения ритма.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратического отклонения от среднего ($M \pm SD$) для нормального распределения или значением медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) для распределения, не отвечающего нормам нормального распределения. Эффект сдвига и достоверность различий (p) оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для независимых выборок, Фридмана и Вилкоксона – для зависимых. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Сравнение частот бинарного признака проводилось с помощью таблиц сопряженности с оценкой точного критерия Фишера («Фишера p ») в несвязанных группах и оценкой критерия Мак-Немера («Мак-Немера p ») в связанных группах.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таким образом, на момент включения в исследование пациенты обеих групп были сопоставимы по ос-

новным показателям тяжести состояния (см. табл. 1) и характеру медикаментозной терапии ХСН (табл. 2, 3). Исходно выявлены различия в отношении терапии антикоагулянтами: так, в 1-й группе отмечалось меньшее число пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, по сравнению со 2-й группой: 17 (65%) и 23 (92%) соответственно ($p=0,04$). Терапию допамином получали 16 (62%) пациентов в 1-й группе (ФР+) и 20 (80%) во 2-й, лечение добутамином в 1 и 2-й группах получали 10 (38%) и 6 (24%) больных соответственно ($p=0,37$). Средние дозировки допамина в 1-й и во 2-й группе составили – 2,8 [2,0; 4,5] и 3,0 [2,0; 4,0] мкг/кг в минуту ($p=0,86$), добутамина – 4,0 [3,5; 5,0] и 3,5 [3,0; 4,0] мкг/кг в минуту ($p=0,39$). Два пациента в 1-й группе и 3 во 2-й получали в течение госпитализации как допамин, так и добутамин.

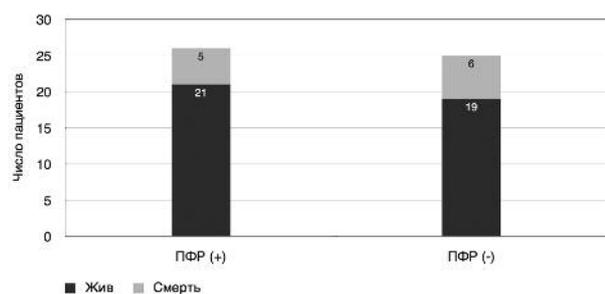
Результаты ФР

В 1 и 2-й группе завершили исследование 17 (65%) и 17 (68%) пациентов соответственно. Досрочно были из исследования 9 (35%) пациентов 1-й группы и 8 (32%) – 2-й. В обеих группах среди больных, досрочно завершивших исследование, отмечалось сопоставимое количество выполненных ТС (4 и 2 человека соответственно; $p=0,67$) и летальных исходов – соответственно 5 (19%) и 6 (24%); $p=0,74$ (рис. 2).

На 6-й месяц исследования в обеих группах отсутствовали пациенты с IV ФК ХСН и отмечалось сопоставимое число пациентов, перешедших во II ФК ХСН (NYHA): 6 больных 1-й и 5 – 2-й группы и стабилизированных на уровне III ФК ХСН: 11 пациентов 1-й группы и 12 – 2-й (рис. 3).

За время исследования в обеих группах отмечалось сопоставимое число пациентов, имевших эпизоды

Рис. 2. Смертность пациентов за 6 мес.
Fig. 2. Mortality of patients for 6 months.



Примечание. Здесь и далее в рис. 3–5: ПФР (+) – участие в ПФР, ПФР (-) стандартная терапия.
Note. Hereinafter in fig. 3–5: PFR (+) – participation in PFR, PFR (-) standard therapy.

Рис. 3. Динамика ФК ХСН к 6-му месяцу исследования в основной и контрольной группах.
Fig. 3. Dynamics of FC CHF by the 6th month of the study in the main and control groups.

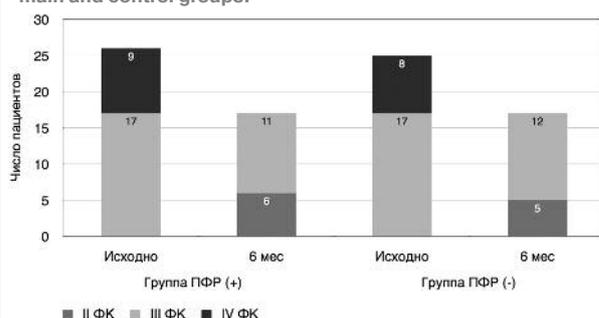


Рис. 4. Эпизоды ТЭЛА в основной и контрольной группах.
Fig. 4. Episodes of pulmonary embolism in the main and control groups.

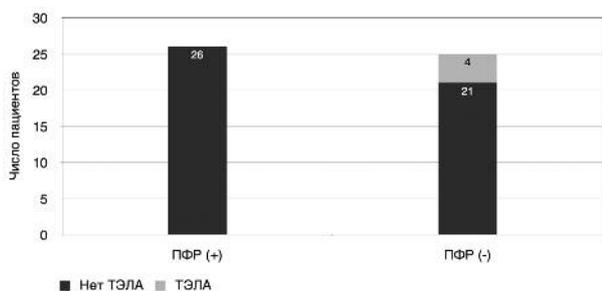
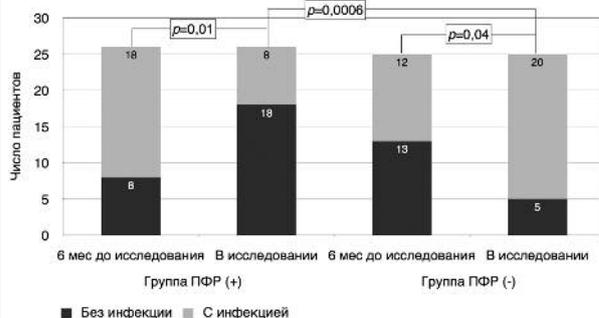


Рис. 5. Число случаев инфекций НДП (бронхиты + пневмонии) в основной и контрольной группах в течение 6 мес до включения и в течение исследования.
Fig. 5. The number of cases of NDP infections (bronchitis + pneumonia) in the main and control groups within 6 months before inclusion and during the study.



декомпенсации ХСН до IV ФК: в 1-й группе – у 13, во 2-й – у 14. Однако число эпизодов декомпенсации ХСН до IV ФК было выше в группе пациентов, не участвующих в ПФР, и соответствовало: 13 (50%) – в 1-й группе и 20 (80%) – во 2-й ($p=0,04$). Эпизоды декомпенсации ХСН, потребовавшие перевода в отделения анестезиологии и реанимации, в течение исследования встречались в 2 раза реже у пациентов, участвующих в ПФР, по сравнению с больными, у которых ФР не проводилась: 8 (31%) и 16 (64%) соответственно ($p=0,03$).

В 1-й группе с момента начала участия в ПФР в течение 6 мес не отмечалось случаев развития ТЭЛА, в то время как во 2-й имели место 4 эпизода ТЭЛА ($p=0,05$); рис. 4.

Исходно обе группы были сопоставимы по числу перенесенных до включения в исследование бронхитов и пневмоний (НДП). Так, в течение 6 мес, предшествующих включению в исследование, было 18 случаев инфекции НДП в 1-й группе и 12 – во 2-й (см. таблицу 1); $p=0,16$. Через 6 мес в 1-й группе число инфекций НДП снизилось более чем в 2 раза (до 8 эпизодов; $p=0,01$), в то время как во 2-й группе их число возросло до 20 случаев ($p=0,04$). Таким образом, за время исследования выявлены статистически значимые различия числа эпизодов инфекций НДП между группами ($p=0,0006$); рис. 5.

В группе пациентов, участвующих в ПФР, по данным прикроватных мониторов не зарегистрировано злокачественных желудочковых нарушений ритма непосредственно во время занятия и в течение 3 ч после его окончания.

Длительность инотропной терапии составила 49 [37; 82] дней в группе пациентов, участвующих в ПФР, и 79 [52; 108] дней в группе стандартной терапии ($p=0,16$), а отмена инотропных препаратов стала возможна у 8 больных 1-й группы и 5 – 2-й ($p=0,52$).

Обсуждение

Оригинальные проспективные рандомизированные исследования по ФТ пациентов, получающих лечение инотропными препаратами, нами не найдены. В немногочисленных литературных источниках, посвященных вопросу ФР при тяжелой ХСН, высказываются лишь предположения о повышенном риске ФТ у пациентов с ХСН, получающих инфузии добутамина [8]. Одиночные исследования, посвященные ФР у инотроп-зависимых пациентов, касаются описания единичных случаев ФТ у данной категории больных. Так, в исследовании Z. McCormick и соавт. (2015 г.) [9] описаны 3 пациента, получающих продолжительную терапию милриноном.

Таким образом, в настоящее время недостаточно информации о безопасности и эффективности проведения ПФР для пациентов со стабилизацией ХСН на уровне III–IV ФК, получающих инотропную терапию допамином или добутамином в течение 2 нед и более.

Шестимесячная смертность у пациентов, получавших в течение госпитализации инотропные препараты, высока и составляет по данным различных исследований от 23% (ESCAPE) [10] до 63% (FIRST) [11].

В нашем пилотном исследовании 6-месячная смертность у пациентов с терминальной ХСН, получавших инотропную терапию в течение госпитализации, составила 19% среди больных 1-й группы и 24% – 2-й и была ниже, чем в исследованиях ESCAPE (23%) и FIRST (63%). Более низкие показатели смертности, вероятно, обусловлены давностью проведенных исследований (FIRST – 1997 г., ESCAPE – 2001 г.) и связанным с этим прогрессом не только в медикаментозной терапии ХСН, но и с внедрением высоко-технологических методов ее лечения.

К сожалению, в нашем исследовании не получено доказательств снижения смертности у инотроп-зависимых больных, участвующих в ПФР, что, по-видимому, обусловлено крайней тяжестью их состояния, терминальным и прогрессивным течением ремоделирования сердца при достижении этой стадии заболевания. Кроме того, эти данные соответствуют большинству исследований по ФТ, проведенных у пациентов с ХСН II–IV ФК, не получающих инотропную терапию. Так, в результатах метаанализов, опубликованных в 2010 г. и включивших 19 рандомизированных контролируемых исследований (3647 пациентов) [12], а также 2014 г., включивших 33 исследования (4740 пациентов) [13], не получено различий в уровне смертности в зависимости от проведения ПФР в краткосрочный (12 мес и менее) период наблюдения.

Полученные нами данные об отсутствии негативного влияния индивидуально разработанной ПФР на смертность, прогрессирование заболевания и число злокачественных желудочковых нарушений ритма у пациентов с терминальной ХСН, длительно получающих инотропные препараты, могут рассматриваться в качестве критерия безопасности применения данного метода у этих крайне тяжелых больных и могут послужить обоснованием для проведения дальнейших исследований.

В исследовании HART, которое включало 902 пациента с ХСН II–III ФК с низкой и сохраненной ФВ ЛЖ при длительности наблюдения 36 мес, иммобилизация больных была связана с повышенным риском смерти от всех причин (отношение рисков 2,01; 95% доверительный интервал 1,47–3,00; $p < 0,001$) и сердечной смерти, обусловленной инфарктом миокарда, аритмиями или СН (отношение рисков 2,01; 95% доверительный интервал 1,28–3,17; $p = 0,002$). Кроме того, иммобилизация и низкий уровень физической активности ассоциированы с риском развития как пневмоний, так и венозных тромбозов [14]. В нашем исследовании выявлена лишь тенденция к снижению эпизодов ТЭЛА у больных, участвующих в ПФР, что, возможно, обусловлено немногочисленной выборкой и ограничением срока наблюдения. С другой стороны, в исследовании получены статистически значимое ($p = 0,0006$) снижение числа инфекций НДП (пневмонии и бронхиты) в 1-й группе по сравнению со 2-й.

Мы надеемся, что данное пилотное исследование послужит поводом для проведения дальнейших крупномасштабных проектов, направленных на получение дополнительной информации о влиянии ФР на течение терминальной ХСН и число осложнений госпитального этапа.

Заключение

Участие инотроп-зависимых пациентов в индивидуально разработанной ПФР не повышает их смертность и не увеличивает у таких больных количество жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

В группе инотроп-зависимых пациентов, участвующих в ПФР, отмечались значимое снижение числа инфекций НДП и тенденция к снижению числа ТЭЛА по сравнению с пациентами, не участвующими в ПФР.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении данного исследования.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования (№122 от 16.06.2014) одобрен локальным этическим комитетом учреждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 362–72. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90407-X](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90407-X)
2. Lewinter C, Doberty P, Gale CP et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials between 1999 and 2013. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22 (12): 1504–12. DOI: 10.1177/2047487314559853
3. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 г., на Правлении ОССН 31 марта 2013 г. и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г. *Сердечная Недостаточность*. 2013; 14 (7): 379–472. DOI: 10.18087/rhjf.2013.7.1860
[Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP et al. Nationalnye rekomendatsii OSSN, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniiu KbsN (chetvertiy peresmotr). Utverzhdeny na Kongresse OSSN 7 dekabrja 2012 g, na Pravelenii OSSN 31 marta 2013 g. i Kongresse RKO 25 sentiabria 2013 g. Serdechnaia Nedostatocnost'. 2013; 14 (7): 379–472. DOI: 10.18087/rhjf.2013.7.1860 (in Russian).]
4. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная Недостаточность*. 2017; 18 (1): 3–40. DOI: 10.18087/rhjf.2017.1.2346
[Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT et al. Klinicheskie rekomendatsii. Kbronicheskaia serdechnaia nedostatocnost' (KbsN). Serdechnaia Nedostatocnost'. 2017; 18 (1): 3–40. DOI: 10.18087/rhjf.2017.1.2346 (in Russian).]
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (16): e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
7. Костомаров АН, Симоненко МА, Федотов ПА. Факторы риска смерти пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца. *Научно-практический рецензируемый медицинский журнал «Трансляционная медицина»: Всероссийская молодежная медицинская конференция с международным участием «Алмазовские чтения – 2018»*. Май 2018. Прил. №3; с. 200.

- [Kostomarov AN, Simonenko MA, Fedotov PA. Faktory riska smerti patsientov, nakhodiasbcbikhsia v liste ozbidaniia transplantatsii serdtsa. Nauchno-prakticheskie reitsenziurnye meditsinskii zhurnal "Translatsionnaia meditsina": Vserossiiskaia molodezbnaiia meditsinskaia konferentsiia s mezhdunarodnym uchastiem "Almazovskie chteniia – 2018". Mai 2018. Pril. №3; p. 200 (in Russian).]
8. Piepoli MF, Conraads V, Corra U et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of Heart Failure Association and European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 (4): 347–57. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr017
 9. McCormick ZL, Chu SK, Goodman D et al. An Appropriate Population for Acute Inpatient Rehabilitation? A Case Series of Three Patients With Advanced Heart Failure on Continuous Inotropic Support. *PM & R* 2015; 7: 662–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.01.006>
 10. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): Design and rationale. *Am Heart J* 2001; 141 (4): 528–35. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.113995>
 11. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BU et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78–86.
 12. Davies EJ, Moxham T, Rees K et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (7): 706–15. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq056
 13. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD003331. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub4
 14. Ribeiro DD, Lijfering WM, van Hylkama Vlieg A et al. Pneumonia and risk of venous thrombosis: results from the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (6): 1179–82. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04732.x

Информация об авторах / Information about the authors

Борцова Мария Александровна – зав. кардиологическим отделением №8 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: marja_@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9694-7850>

Демченко Елена Алексеевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., зав. НИЛ реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: elenademchenko2006@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0009-9106>

Федотов Петр Алексеевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., зав. НИЛ высокотехнологических методов лечения сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: drheart@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-1971>

Ганенко Ольга Сергеевна – зав. отделением ЛФК ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: oganenko@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7989-3785>

Лелявина Татьяна Александровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: tati-analelyavina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6796-4064>

Галенко Виктория Леонидовна – мл. науч. сотр. НИО сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: vicka.galenco@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0503-167X>

Замесов Сергей Георгиевич – врач функциональной диагностики, кардиолог СПб ГБУЗ ГБ №26. E-mail: zamesoff@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2378-7101>

Бабич Оксана Анатольевна – медицинская сестра кардиологического отделения №8 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: oks.babich1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0551-7888>

Ситникова Мария Юрьевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», гл. науч. сотр., рук. НИО сердечной недостаточности. E-mail: drsitnikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0139-5177>

Mariia A. Bortsova – Head of the Cardiology Department №8, Almazov National Medical Research Center. E-mail: marja_@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9694-7850>

Elena A. Demchenko – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Center. E-mail: elenademchenko2006@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0009-9106>

Petr A. Fedotov – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Center. E-mail: drheart@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-1971>

Olga S. Ganenko – Head of Department, Almazov National Medical Research Center. E-mail: oganenko@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7989-3785>

Tatiana A. Lelyavina – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Center. E-mail: tati-analelyavina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6796-4064>

Viktoriiia L. Galenko – Res. Assist., Almazov National Medical Research Center. E-mail: vicka.galenco@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0503-167X>

Sergei G. Zamesov – cardiologist, City Hospital №26. E-mail: zamesoff@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2378-7101>

Oksana A. Babich – nurse, Almazov National Medical Research Center. E-mail: oks.babich1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0551-7888>

Mariia Yu. Sitnikova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Almazov National Medical Research Center. E-mail: drsitnikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0139-5177>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Сердечная ресинхронизирующая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью: взгляд терапевта, кардиолога

Е.В. Резник^{✉1}, С.Ю. Солтис¹, Д.В. Устюжанин², И.Г. Никитин¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉elenaresnik@gmail.com

Аннотация

В связи с успехами кардиологии и увеличением продолжительности жизни населения распространенность хронической сердечной недостаточности неуклонно растет. Это, в свою очередь, приводит к увеличению абсолютного числа пациентов, у которых недостаточно эффективно оптимально назначенная медикаментозная терапия. В этом случае пациентам с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка и расширенным комплексом *QRS* показана сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). Несмотря на тщательный отбор пациентов для СРТ, почти в 1/3 случаев устройство не приводит к ожидаемому результату. Для увеличения эффективности данного вмешательства процедуру необходимо выполнять строго в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями только комплаентным пациентам, находящимся не менее 3 мес на подобранной оптимальной медикаментозной терапии, использовать оптимальные стратегии и режимы стимуляции. Число пациентов с долгосрочным использованием СРТ прогрессивно увеличивается. Все больше пациентов с установленными устройствами попадают в поле зрения врачей-терапевтов и кардиологов поликлиник и стационаров, для которых крайне важно понимать особенности методики и тактики ведения таких пациентов. Этому посвящена данная публикация.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, оптимальная медикаментозная терапия, прогноз, качество жизни, фракция выброса левого желудочка.

Для цитирования: Резник Е.В., Солтис С.Ю., Устюжанин Д.В., Никитин И.Г. Сердечная ресинхронизирующая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью: взгляд терапевта, кардиолога. *CardioСоматика*. 2019; 10 (3): 13–29. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190572

Review

Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure: the view of a therapist, cardiologist

Elena V. Reznik^{✉1}, Semen Yu. Soltis¹, Dmitrii V. Ustiuzhanin², Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

✉elenaresnik@gmail.com

Abstract

The prevalence of the chronic heart failure is increasing due to the success of cardiology and the increase in life expectancy of the population. A greater number of patients live up to the clinically pronounced stages of the chronic heart failure. This issue leads to an increasing in the absolute number of the patients in whom there is a lack of efficacy of optimally prescribed drug therapy. These patients are considering initiating cardiac resynchronization therapy (CRT). CRT is recommended for the patients with chronic heart failure II–IV functional class with severe left ventricular systolic dysfunction and prolonged *QRS* complex. Despite careful selection of patients for CRT implantation, the device does not lead to the expected result in one third of cases. To increase the effectiveness of this intervention, the procedure should be performed in accordance with current guidelines only for compliant patients who have been at least 3 months on selected optimal drug therapy, should use the optimal strategies and modes of stimulation and the adequate drug support after the intervention. The number of patients with long-term use of CRT is constantly growing. More and more patients with installed devices come into the field of vision of general practitioners and cardiologists of ambulatory clinics and hospitals, for whom it is extremely important to understand the specifics of the methods and tactics of managing such patients. This publication is dedicated to this.

Key words: chronic heart failure, cardiac resynchronization therapy, implantable cardioverter-defibrillator, optimal drug therapy, prognosis, quality of life, left ventricular ejection fraction.

For citation: Reznik E.V., Soltis S.Yu., Ustiuzhanin D.V., Nikitin I.G. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (3): 13–29. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190373

Введение

В настоящее время в мире 37,7 млн человек страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [43, 44]. В европейских странах ХСН диагностируется у 1–2,6% населения [86], в США – 2,2% [67, 89], в Российской Федерации – значительно чаще, у 7–10% населения [4, 5, 11, 19, 20, 22, 23]. Распространенность ХСН растет в среднем со скоростью 1,2 человека на 1 тыс. населения в год [2, 3, 6, 9]. За период с 1998 по 2014 г. число пациентов с ХСН любого функционального класса (ФК) в нашей стране увеличилось в 2 раза (с 7,18 до 12,35–14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза (с 1,76 до 4,5–6,0 млн человек) [11, 13, 21]. У 24–46% больных с ХСН снижена фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) [13, 85]. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), у части пациентов с ХСНнФВ сохраняются симптомы и признаки СН, которые требуют применения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [11]. Число пациентов с долговременным использованием СРТ прогрессивно увеличивается. Все больше пациентов с установленными устройствами попадают в поле зрения врачей-терапевтов и кардиологов поликлиник и стационаров. Цель данной публикации – осветить для них особенности методики и тактики ведения пациентов с СРТ.

Патофизиологическое обоснование применения СРТ, диагностика диссинхронии

СРТ представляет собой методику, при которой проводится стимуляция правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ), синхронизированная с предсердным ритмом, которая позволяет корригировать внутрисердечное проведение с целью устранения (или минимизации) механической диссинхронии сердца [8, 17].

Диссинхрония (греч. *syn* – вместе, *chronos* – время, в ряде руководств называется асинхронией) – разобщенность сокращений камер и сегментов миокарда вследствие нарушений проведения импульса, приводящая к снижению насосной функции сердца и увеличению потребления миокардом кислорода [17, 111]. Она выявляется у 15–35% пациентов с ХСН (у 90% из них – в форме блокады левой ножки пучка Гиса – БЛНПГ) [7, 17, 126]. Диссинхронии миокарда рассматривают как одно из важных звеньев патогенеза ХСН в связи с тем, что аномальная активация миокарда желудочков может являться причиной нарушения систоло-диастолической функции сердца, а также развития трикуспидальной и митральной регургитации (МР) [17].

Различают электрическую и механическую диссинхронии. Электрическая диссинхрония – это различная скорость распространения возбуждения по миокарду [12]. Она коррелирует с наличием механической диссинхронии [7, 8]. Механическая диссинхрония – это несинхронное сокращение различных участков сердца [12].

Диссинхрония может возникать между предсердиями (межпредсердная), между предсердиями и желудочками (предсердно-желудочковая), между желудочками (межжелудочковая) и между разными отделами ЛЖ (внутрижелудочковая). Межпредсердная диссинхрония может быть диагностирована по удлинению продолжительности зубца *P* более 120 мс. Предсердно-желудочковую диссинхронию можно выявить по удлинению интервала *PQ* более 250 мс (атриовентрикулярная – АВ-блокада 1-й степени), укорочению времени диастолического наполнения,

составляющего менее 45% интервала *RR*, слиянию пиков *E* и *A* трансмитрального потока [7]. Межжелудочковая диссинхрония может быть диагностирована при удлинении комплекса *QRS* > 120 мс и при разнице интервалов от начала комплекса *QRS* до начала потока в аорте и легочной артерии, превышающей 40 мс [7]. Внутрижелудочковую диссинхронию диагностируют с помощью *M*-режима эхокардиографии (ЭхоКГ) при систолическом утолщении задней стенки ЛЖ на более чем 130 мс позднее, чем межжелудочковой перегородки [8, 126]. БЛНПГ демонстрирует сразу три типа диссинхронии: предсердно-желудочковую, межжелудочковую и внутрижелудочковую. Поэтому с практической точки зрения разделение на эти типы диссинхронии является относительным и малоупотребляемым [17].

Основной маркер диссинхронии – расширенный комплекс *QRS* на электрокардиограмме (ЭКГ). Однако в ряде случаев, несмотря на наличие механической диссинхронии, продолжительность *QRS* может оставаться нормальной [17]. В этих ситуациях методами определения механической диссинхронии могут быть ЭхоКГ, сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), однофотонная эмиссионная КТ.

Наиболее доступным из визуализирующих методов оценки диссинхронии является ЭхоКГ. С помощью этого метода диссинхрония обнаруживается более чем у 80% пациентов с выраженной ХСН. Выделяют систолическую, диастолическую и систоло-диастолическую диссинхронию [17]. Разработаны различные критерии диссинхронии по ЭхоКГ с использованием *M*-режима, импульсно-волновой и тканевой доплерографии, оценки деформации (стрейн, стрейн-рейт), спекл-трекинга, трехмерной ЭхоКГ [8, 64].

Эхокардиографические критериями желудочковой диссинхронии:

1. Межжелудочковая механическая задержка (IVMD) более 40 мс.
2. Пресистолическая аортальная задержка (время от начала *QRS* до начала потока в аорте) более 160 мс.
3. Запаздывание задней стенки ЛЖ по отношению к перегородке (SPWD) более 130 мс.
4. Разнонаправленное движение сегментов/ нарушения локальной сократимости ЛЖ по ЭхоКГ.
5. Наличие запаздывания в локальной систоле сегментов ЛЖ более 40 мс от начала *R*-зубца по методике *tissue synchronization imaging* (TSI).
6. Для тканевого доплера межжелудочковая диссинхрония более 60 мс (из апикальной позиции).
7. Для двумерной количественной оценки пиковой радиальной деформации (*peak speckle tracking*) более 130 мс (парастернально по короткой оси; для оценки внутрижелудочковой диссинхронии).

При отсутствии механической диссинхронии по данным двумерной количественной оценки пиковой радиальной деформации вероятность эффективного ответа на СРТ низкая (менее 40%) [15]. В настоящее время использовать эхокардиографические показатели диссинхронии для отбора пациентов для СРТ не рекомендуется [95].

МРТ сердца позволяет получить изображения высокого разрешения, отображающие деформацию сердца для оценки диссинхронии с низкой внутриисследовательской вариабельностью результатов измерений. В МРТ для оценки диссинхронии применяется несколько методик: наиболее часто – «магнитная разметка миокарда» (*myocardial tag-*

ging), реже – недавно разработанная «кино-MPT с кодированием смещения с помощью стимулированного эхо» (cine displacement encoding with stimulated echoes). Тем не менее все методики оценки диссинхронии с помощью MPT остаются исследовательским инструментом в научных работах. Серьезных клинических исследований, подтверждающих целесообразность применения MPT для отбора кандидатов на СРТ, не проводились. Оценить деформацию миокарда, конфигурацию рубца и анатомию коронарного синуса перед планированием проведения СРТ также можно и с помощью КТ [95], однако КТ для данной задачи уступает специализированным методикам MPT («магнитной разметке» и «кодированию смещения»).

Хотя роль визуализационных методов диагностики в отборе пациентов для СРТ не очевидна, их можно использовать для планирования проведения электрода в ЛЖ. MPT сердца с отсроченным контрастированием позволяет детально отобразить конфигурацию рубца, в результате чего становится возможным провести электрод вне рубцовых изменений. В исследованиях F. Leuva и F. Khan показано, что у пациентов, которым выполнялось прицельное проведение электродов вне рубца, наблюдалось улучшение клинического состояния, среди них была большая доля ответчиков на СРТ, а также отмечались более низкая смертность и частота госпитализаций по причине СН [72, 76].

Однофотонная эмиссионная КТ миокарда (ОЭКМ) позволяет оценить жизнеспособность и механическую диссинхронию миокарда в сегментах оптимальной/субоптимальной имплантации ЛЖ электрода.

Выполнение ОЭКМ желательнее всем пациентам перед имплантацией СРТ/СРТ с функцией дефибрилляции (СРТ-Д), обязательно:

- 1) для пациентов, перенесших инфаркт миокарда нижней, задней, боковой локализации;
- 2) при наличии сегментов с амплитудой пиковой радиальной деформации менее 10% по данным ЭхоКГ в местах потенциальной имплантации левожелудочкового электрода;
- 3) при ФВ ЛЖ < 30%.

Оценка результатов ОЭКМ проводится по 4-балльной шкале: 0 баллов – нормальная перфузия (уровень накопления радиофармпрепарата выше 75% от максимального накопления); 1 балл – умеренное снижение перфузии (51–74%); 2 балла – значительное снижение перфузии (30–50%); 3 балла – выраженное снижение перфузии (менее 30%). Дефекты перфузии расцениваются как небольшие (5–10% миокарда ЛЖ), средние (15–20% миокарда ЛЖ) и большие (более 20% миокарда ЛЖ) [15].

Диссинхрония формирует порочный круг патологических реакций: повышение тонуса симпатической нервной системы, снижение ударного объема, увеличение диастолического и систолического объема желудочков, нарушение диастолической и систолической функций желудочков, развитие МР, расширение предсердий [8, 45].

Для устранения диссинхронии в клиническую практику был внедрен метод СРТ [126]. Обычный (стандартный) режим СРТ предполагает проведение одновременной (синхронной) стимуляции двух желудочков (бивентрикулярной стимуляции – БВС) электродами, расположенными в ПЖ и ЛЖ, с АВ-задержкой 100–120 мс с позиционированием левожелудочкового электрода в латеральную и заднелате-

ральную вену коронарного синуса [1]. Это устраняет «запаздывание» возбуждения части миокарда, что приводит к увеличению эффективности сокращения. Такая стимуляция часто сочетается со стимуляцией правой предсердия – трехкамерная стимуляция. Это позволяет оптимизировать интервал между возбуждением и сокращением предсердий и желудочков и тем самым нормализовать диастолическое наполнение желудочков [12]. В исследовании G. Nelson и соавт. показано, что в отличие от допамина под действием левожелудочковой стимуляции улучшение сократимости сердца не сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде [12, 92].

Синонимом СРТ является СРТ-П. Во многих случаях используются устройства, совмещающие способность к ресинхронизации и являющиеся кардиовертерами-дефибрилляторами [1, 9, 10, 99].

Исторические аспекты СРТ

С. Wiggers в 1925 г. показал, что аномальная активация желудочков при стимуляции верхушки ПЖ, как при БЛНПГ, ведет к снижению сократительной функции ЛЖ [17]. После этого был опубликован ряд работ, посвященных поиску наиболее оптимального положения электрода с точки зрения влияния распространения возбуждения на сократимость миокарда и сердечную гемодинамику [18]. R. Johnsons в 1951 г. показал неблагоприятное влияние на прогноз блокады ножек пучка Гиса и расширения комплекса QRS. С. Grinles в 1989 г. показал, что у больных с БЛНПГ и межжелудочковой асинхронией имеются значительные нарушения систолической и диастолической функции по сравнению со здоровыми [68].

Первая попытка коррекции предсердно-желудочковой и межжелудочковой диссинхронии была принята в 1994 г. S. Cazeau и соавт.: пациенту с терминальной ХСН IV ФК, БЛНПГ с длительностью комплекса QRS > 200 мс и АВ-блокадой I-й степени была проведена четырехкамерная стимуляция (больному был имплантирован DDD-кардиостимулятор с эндокардиальными электродами в правых камерах сердца, коронарном синусе и торакоскопически имплантированным электродом для эпикардиальной левожелудочковой стимуляции). Через 6 нед клиническое состояние пациента значительно улучшилось, масса тела снизилась на 16 кг, были устранены периферические отеки, увеличилась ФВ ЛЖ на 20–25%, снизился ФК до II [7]. Это было первым успешным применением принципа СРТ в клинической практике [12, 17].

В 1996 г. S. Cazeau и соавт. сообщили о 8 пациентах с терминальной СН с широкими комплексами QRS, которые получили СРТ. Четверо из них умерли в периоперационном периоде, у четверых выживших ФК СН улучшился с IV до II. После прекращения стимуляции зарегистрировано ухудшение течения СН [50].

В 1998 г. J. Daubert и соавт. предложили проводить электрод для стимуляции ЛЖ через коронарные вены. Методика получила наибольшее распространение, и компаниями-производителями были созданы специальные электроды и системы доставки электрода в венозную систему сердца [16, 17]. Указанная методика иногда сопряжена с техническими сложностями, связанными с индивидуальными особенностями коронарного венозного синуса. В этих случаях применяют эпикардиальную имплантацию электрода и трансептальную эндокардиальную имплантацию электрода в полость ЛЖ [18].

С этого времени стали проводиться различные клинические исследования. В настоящее время на

Таблица 1. Основные РКИ по оценке СРТ у пациентов с СН [1, 24]
Table 1. Main RCTs on CRT assessment in patients with heart failure [1, 24]

Исследование	Число пациентов	Дизайн	Ритм	Время наблюдения, мес	ФК, Нью-Йоркская ассоциация сердца	ФВ ЛЖ, %	QRS, мс	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Основные выводы
MUSTIC-SR [49] Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Sinus Rhythm	58	Слепое перекрестное рандомизированное: сравнение СРТ и ОМТ	СР	6	III	<35	≥150	ТШХ	ФК, QoL, пиковый VO ₂ , МР, госпитализации, смертность	СРТ улучшает ТШХ, ФК, QoL, пиковый VO ₂ , уменьшает объем ЛЖ, МР, госпитализации
MUSTIC [75, 81] Multisite Stimulation in Cardiomyopathies	131	Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности СРТ	63% СР, ФП	12	III	≤35	>150	ФК, ТШХ, QoL, ЭхоКГ, пиковый VO ₂	N/A	Улучшение функционального состояния (ТШХ, QoL, пикового VO ₂ , ФВ ЛЖ и МР) за 6 и 12 мес у больных с СН и ФП
PATH-CHF [30] Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial	41	Слепое перекрестное рандомизированное: сравнение левожелудочковой стимуляции и БВС	СР	12	III–IV	N/A	≥150	Пиковый VO ₂ , ТШХ	ФК, QoL, госпитализации	СРТ улучшает ФК, QoL, ТШХ, снижает частоту госпитализаций
MIRACLE [26] Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation	453	Двойное слепое рандомизированное: сравнение СРТ и ОМТ	СР	6	III–IV	≤35	≥130	ФК, ТШХ, QoL	КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ, МР, клинический ответ, пиковый VO ₂	СРТ-П улучшает ТШХ, ФК, QoL, уменьшает КДР ЛЖ, МР, повышает ФВ ЛЖ
MIRACLE-ICD [125] Multicenter InSync Implantable Cardioverter Defibrillator trial	369	Двойное слепое рандомизированное: сравнение СРТ-Д и ИКД	СР	6	III–IV	≤35	≥130	ФК, ТШХ, QoL	КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ, МР, клинический ответ, пиковый VO ₂	СРТ-Д улучшает ФК, QoL, пиковый VO ₂
CONTAК-CD [69] CONTAК RENEWAL 3 AVT Study Cardiac Defibrillator	490	Двойное слепое рандомизированное: сравнение СРТ-Д и ИКД	СР	6	II–IV	≤35	≥120	ФК, ТШХ, QoL	Объем ЛЖ, ФВ ЛЖ, смертность, наличие ЖТ/ФЖ, госпитализации	СРТ-Д улучшает ФК, QoL, ТШХ, уменьшает объем ЛЖ, повышает ФВ ЛЖ
MIRACLE-ICD II [28] Multicenter InSync Implantable Cardioverter Defibrillator trial II	186	Двойное слепое рандомизированное: сравнение СРТ-Д и ИКД	СР	6	II	≤35	≥130	Пиковый VO ₂	VE/VCO ₂ , ФК, QoL, ТШХ, объемы ЛЖ, ФВ ЛЖ, клинический ответ	СРТ-Д улучшает ФК, VE/VCO ₂ , уменьшает объемы ЛЖ, повышает ФВ ЛЖ
COMPANION [47] Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure	1520	Двойное слепое рандомизированное: сравнение ОМТ и СРТ/СРТ-Д	СР	15	III–IV	≤35	≥120	Общая смертность/ госпитализация	Смертность от всех причин, кардиальная смертность	СРТ и СРТ-Д снижают общую смертность/госпитализации
CARE-HF [56] Cardiac Resynchronization-Heart Failure	813	Двойное слепое рандомизированное: сравнение ОМТ и СРТ	СР	29,4	III–IV	≤35	≥120	Общая смертность/ госпитализация	ФК, QoL, смертность от всех причин	СРТ снижает общую смертность/госпитализации, улучшает ФК, QoL
REVERSE [80] Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms	610	Двойное слепое рандомизированное: сравнение СРТ и Sham-процедуры	СР	12	I–II	≤40	≥120	% ухудшения комбинированной конечной точки	Индекс КСО ЛЖ, госпитализации по поводу СН, смертность от всех причин	СРТ/СРТ-Д не влияет на первичную конечную точку, не снижает смертность от всех причин, но снижает индекс КСО ЛЖ и частоту госпитализаций по поводу СН
MADIT-CRT [88] Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy	1820	Слепое рандомизированное: сравнение СРТ-Д и ИКД	СР	12	I–II	≤30	≥130	Общая смертность/ госпитализация вследствие СН	Смертность от всех причин, КСО ЛЖ	СРТ-Д снижает уровень госпитализаций по поводу СН, общую смертность и КСО ЛЖ лучше, чем ИКД
RAFT [114] Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial	1798	Двойное слепое рандомизированное: сравнение СРТ-Д и ИКД	75% СР, 15% ФП	40	II–III	≤30	≥120	Общая смертность/ госпитализация вследствие СН	Смертность от всех причин и сердечно-сосудистая смертность	СРТ-Д снижает частоту госпитализаций по поводу СН, общую смертность лучше, чем ИКД. При III ФК СН СРТ-Д достоверно снижает только общую смертность. При СР СРТ была более эффективной, чем при ФП
RethinQ [34] Cardiac Resynchronization Therapy IN Patients with Heart Failure and Narrow QRS	172	Двойное слепое рандомизированное: сравнение СРТ и Sham-процедуры	СР	6	III	≤35	<130	Пиковый VO ₂ , ФК, ТШХ, QoL, ЭхоКГ, ЭКГ	Пиковый VO ₂ , ФК, ТШХ, QoL, ЭхоКГ	СРТ не повышала максимальное потребление кислорода или качество жизни при QRS<120
LESSER-EARTH [117] Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration Lower Than 120 ms	159	Слепое рандомизированное: сравнение СРТ и Sham-процедуры	СР	12	III–IV	≤35	<120	Пиковый VO ₂	ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, межжелудочковые и внутрижелудочковые задержки проведения, QoL, ФК, ТШХ, NT-ProBNP	Бесполезность СРТ при QRS<120

Таблица 1. Основные РКИ по оценке СРТ у пациентов с СН [1, 24] (Продолжение)										
Table 1. Main RCTs on CRT assessment in patients with heart failure [1, 24]										
Исследование	Число пациентов	Дизайн	Ритм	Время наблюдения, мес	ФК, Нью-Йоркская ассоциация сердца	ФВ ЛЖ, %	QRS, мс	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Основные выводы
PROSPECT [33, 51, 54] Predictors Of Response to Cardiac Resynchronization Therapy	450	Многоцентровое РКИ влияния 12 ЭхоКГ-показателей диссинхронии на ответ на СРТ	СР	6	III–IV	<35	>130	Смертность/госпитализация вследствие СН	Клинический ответ, уменьшенный КСО ЛЖ на 15% и более	ЭхоКГ-показатели диссинхронии не показали роли в расчете ответа на СРТ
APAF [46] An Assessment of the Echo-guided Optimal Cardiac Resynchronization Therapy in Patients Undergoing 'Ablate And Pace' Therapy for Permanent Atrial Fibrillation	186	Проспективное рандомизированное параллельное активно-контролируемое многоцентровое: СРТ против стимуляции ПЖ при ФП	ФП	24	II–III	37/38±14	≥120 у 1/2 больных	Комбинированная конечная точка – смертность от СН + госпитализация вследствие СН + ухудшение СН	Общая смертность, госпитализация вследствие СН, ухудшение СН	СРТ снижала достижение первичной конечной точки, включая смерть от СН, количество госпитализаций и усугубление СН
PAVE [61] Post AV Nodal Ablation Evaluation	184	Рандомизированное исследование: сравнение стимуляции ПЖ, ЛЖ и БВС у больных с ФП	ФП	6	I–III	N/A	≥120	Смерть, количество госпитализаций, усугубление СН	ФК, ТШХ, QoL, ФВ ЛЖ	
TARGET [72] TARgeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy	220	Двухцентровое рандомизированное слепое контролируемое: сравнение СРТ установки электрода под контролем спекл-трекинга и без него	СР	6	III–IV	≤35%	≥120	Уменьшение КСО ≥15%	Клинический ответ, ФК, общая смертность и комбинированная конечная точка – общая смертность + госпитализация по поводу СН	70% респондеров в группе со стимуляцией ЛЖ, совпадающей с зонами поздней активации миокарда, и 55% респондеров в группе со стандартной имплантацией левожелудочкового электрода; меньший уровень госпитализаций и общей смертности в 1-й группе
SMART-AV [62] the SMARTDelay Determinated AV Optimization: a Comparison with Other AV Delay Methods Used in Cardiac resynchronization Therapy	1014	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное: сравнение СРТ с АВ-задержкой 120 мс, СРТ с ЭхоКГ-оптимизированной АВ-задержкой и ЭКГ-оптимизированной АВ-задержкой	N/A	6	III–IV	≤35	≥120	КДО ЛЖ	ФК, ТШХ, QoL, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ	Отсутствие различий между ЭКГ и ЭхоКГ-способами оптимизации СРТ
FREEDOM [27] Optimization Study Using the QuickOpt Method	1647	Двойное слепое рандомизированное: сравнение СРТ с частой оптимизацией и стандартной СРТ	СР	12	III–IV	≤35	≥120	ФК, ТШХ, QoL, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ	Смертность общая, сердечно-сосудистая и от СН, госпитализации в связи со всеми причинами, сердечно-сосудистыми причинами и по поводу СН	
Adaptive CRT [82] Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy	522	Сравнение нового адаптируемого алгоритма СРТ и ЭхоКГ-оптимизированной СРТ	СР	6	N/A	≤35	≥120	N/A	N/A	
BELIEVE [66] The Bi vs Left Ventricular Pacing International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias	69	Многоцентровое проспективное рандомизированное пилотное исследование: сравнение стимуляции ЛЖ и БВС	N/A	12	I–II	<35	>130	ТШХ, ФВ ЛЖ, количество ЖТ, госпитализаций, смертность		Эффективность изолированной стимуляции ЛЖ не меньше, чем БВС
B-LEFT [39] Biventricular Versus Left Univentricular Pacing With Implantable Cardiac Defibrillator (ICD) Back-Up in Heart Failure Patients	176	Проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое: сравнение стимуляции только ЛЖ и БВС	СР	6	III–IV	≤35	≥130	ФК, ТШХ, QoL, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ		
GREATER-EARTH [116] Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure	211	Многоцентровое двойное слепое перекрестное: сравнение стимуляции только ЛЖ и БВС	СР	6	I–IV	≤35	≥120	Пиковый VO ₂	ФВ ЛЖ	

Таблица 1. Основные РКИ по оценке СРТ у пациентов с СН [1, 24]. (Продолжение)
Table 1. Main RCTs on CRT assessment in patients with heart failure [1, 24]. (Continuation)

Исследование	Число пациентов	Дизайн	Ритм	Время наблюдения, мес	ФК Нью-Йоркская ассоциация сердца	ФВ ЛЖ, %	QRS, мс	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Основные выводы
STAR [113] Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization study	132	Проспективное многоцентровое исследование для оценки значения спекл-трекинга на ответ на СРТ		42	III–IV	≤35	≥120	Смерть, трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения		Большая эффективность двумерного стрейна в сравнении с тканевой доплерографией, импульсновольтным доплером и M-режимом в предсказании эффекта СРТ
ECHO CRT [32, 91, 123] Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy	1680	Рандомизированное: СРТ у пациентов с диссинхронией, диагностированной по ЭхоКГ	СР	19,4	III–IV	≤35	<130	Комбинированная конечная точка – общая смертность + госпитализация по поводу ухудшения СН	Общая смертность, госпитализация по поводу ухудшения СН	СРТ не снижала частоту госпитализаций и смертность от любых причин. СРТ увеличивала смертность у пациентов с узким комплексом QRS
RHYTHM II ICD [38] The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator	121	Слепое рандомизированное: сравнение фиксированной (simultaneous) и оптимизированной межжелудочковой задержки	N/A	6	N/A	N/A	N/A	Свобода от осложнений, ФК, ТШХ, QoL		Отсутствие различий в группе с фиксированной межжелудочковой задержкой и подбором задержки с помощью ЭхоКГ
DECREASE-HF [101] The Device Evaluation of CONTAK RENEWAL 2 and EASYTRAK 2: Assessment of Safety and Effectiveness in Heart Failure	360	Проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое: сравнение устройств одновременной, последовательной БВС и стимуляции ЛЖ	СР	6	III–IV	≤35	≥150	Функция сердца, побочные эффекты СН, особенности и осложнения стимуляции	N/A	Одновременная БВС привела к более выраженному положительному изменению размеров ЛЖ по сравнению со стимуляцией ЛЖ, статистически значимой разницы между одновременной БВС и последовательной БВС выявлено не было
BLOCK HF [58] Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction	918	Двойное слепое рандомизированное контролируемое: стимуляция ПЖ против БВС	N/A	37	I–III	≤50	≥120 (123–125 средний QRS)	Общая смертность, госпитализация вследствие СН, увеличение КДО ЛЖ на 15% и более	Комбинированная конечная точка – смерть от всех причин + острая СН + госпитализации	Эффективность БВС выше, чем стимуляции ПЖ, у больных с АВ-блокадой, умеренной СН с систолической дисфункцией
ENHANCE CRT [106] Electrical Delay for Non-LBBB Patients study	248	Проспективное пилотное многоцентровое двойное слепое рандомизированное	СР	12	III–IV	≤35	≥120	Смертность/госпитализация вследствие СН, ФВ ЛЖ, общее состояние пациента	N/A	N/A
ALSYNC [87] Alternate Site Cardiac Resynchronization study	138	Несравнительное проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование эндокардиальной стимуляции ЛЖ	N/A	12	Пациенты с показаниями к СРТ или реципиенты СРТ с субоптимальной анатомией коронарного синуса, неудачной СРТ			Отсутствие осложнений	Особенности стимуляции, ФК, ТШХ, ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ, КДД ЛЖ, NT-ProBNP	Эффективность эндокардиальной стимуляции ЛЖ у пациентов с неудачными имплантациями электрода в ЛЖ в анамнезе, с неоптимальной анатомией синусового узла или «неответчиков» СРТ
SELECT-LV [102] Safety and Performance of Electrodes implanted in the Left Ventricle study	39	Многоцентровое проспективное исследование эндокардиальной стимуляции ЛЖ		6	Больные с неудачными попытками проведения СРТ в анамнезе			Осложнения, связанные с имплантацией устройства в течение 30 дней после вмешательства	Смертность/госпитализация вследствие СН, общее состояние пациента, ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ	Эффективность WiSE-CRT у пациентов с неудачными СРТ в анамнезе
BioPACE [65] Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization	1833	Интернациональное слепое многоцентровое параллельное рандомизированное: стимуляция ПЖ против БВС	СР, ФП у 17%	12	I–IV	55,4±12,3	118,5±30,5	Время до смерти или первой госпитализации вследствие СН	Сердечно-сосудистая смертность, ТШХ, QoL, ЭхоКГ-параметры, осложнения имплантации СРТ	Отсутствие разницы в эффективности БВС и стимуляции ПЖ у пациентов с АВ-блокадой

Таблица 1. Основные РКИ по оценке СРТ у пациентов с СН [1, 24]. (Окончание)
Table 1. Main RCTs on CRT assessment in patients with heart failure [1, 24]. (Completion)

Исследование	Число пациентов	Дизайн	Ритм	Время наблюдения, мес	ФК, Нью-Йоркская ассоциация сердца	ФВ ЛЖ, %	QRS, мс	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки	Основные выводы
IMPACT [83] Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices	2718	Рандомизированное исследование мониторинга предсердных аритмий у больных с ИКД (64%) и СРТ (36%)	СР, при мониторинге ФП у 32%	24	I–IV	30 (5–80%)	NA	Частота инсультов, системных эмболий, больших кровотечений		У больных с ИКД и СРТ стратегия раннего начала и прекращения антикоагулянтной терапии, основанная на удаленном мониторинге предсердных тахоаритмий, не предотвращает тромбэмболические и геморрагические осложнения
The Stimulation of the LV Endocardium for CRT in Non-Responders and Previously Untreatable Patients study (NCT02922036) [25]	N/A	Проспективное многоцентровое двойное слепое контролируемое рандомизированное: «WISE-LV – да» против «WISE-LV – нет»		6	N/A	≤50	≥130	КСО ЛЖ, ФК, ТШХ, QoL, смертность/госпитализация вследствие СН	Electrode Acoustic Pacing Threshold (APCT) ≤2,9 мДж	N/A
HBP versus CS Pacing for CRT (NCT02700425) [105]	38	Проспективное: стимуляция пучка Гиса у пациентов с показаниями к СРТ и ИКД		3	N/A	≤35	N/A	Изменение показателей работы системы стимуляции	N/A	Эффективность стимуляции пучка Гиса у пациентов с показаниями к СРТ и ИКД
MADIT-Chemotherapy Induced Cardiomyopathy (NCT02164721) trial [89]	272	Ретроспективное: пациенты с раком и показаниями к СРТ		24	N/A	≤35	≥120	N/A	N/A	Недостаточное использование СРТ у пациентов с раком и вторичной СН, развившейся под воздействием химиотерапии

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, СРТ-П – СРТ, E/VE/VO₂ – минутная вентиляция/минутный объем продукции CO₂, QoL – шкала качества жизни, VO₂ – объем кислорода, NT-ProBNP – мозговой натрийуретический пептид.

портале www.clinicaltrials.gov зарегистрировано 372 исследования, направленные на изучение СРТ. Дизайн, критерии включения, конечные точки и основные выводы части из них представлены в табл. 1.

Рандомизированные клинические исследования и метаанализы по СРТ

Многие рандомизированные клинические исследования (РКИ) по применению СРТ пытались ответить на вопрос, какие пациенты лучше отвечают на СРТ и, следовательно, кому показано данное вмешательство, а также на вопрос, каков оптимальный режим стимуляции. Продолжительность наблюдения в большинстве исследований не превышала 12 мес, только в единичных РКИ она была увеличена до 42 мес (3,5 года) [1].

В ряде исследований сравнивалась СРТ с ОМТ [100]. Причем ОМТ не включала один из наиболее эффективных классов препаратов для лечения ХСН – антагонист рецепторов неприлизина и ангиотензина (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, АРНИ) [100].

В большинстве РКИ изучалось влияние СРТ при продолжительности $QRS > 120–130$ мс, хотя средний QRS у включенных больных был более 150 мс [14]. В метаанализе 12 РКИ ($n=6501$) показано, что лишь в группе пациентов с QRS 150 мс применение СРТ на 42% снижало риск смерти и госпитализаций из-за СН. В группе с $QRS < 150$ мс достоверного влияния на заболеваемость и смертность не отмечено [108]. В метаанализе 4 РКИ ($n=5356$) продемонстрировано, что СРТ снижает комбинированную конечную точку (смертность от всех причин + количество госпитализаций из-за декомпенсации СН) у пациентов с БЛНПГ. У больных с другой морфологией QRS СРТ на

госпитализации и смертность влияния не оказывала [107]. В другом метаанализе 5 РКИ не морфология QRS , а его продолжительность $QRS > 140$ мс определяла влияние СРТ на смертность и комбинированную конечную точку смертность + госпитализации. При $QRS < 130$ мс СРТ отрицательно влияла на прогноз, поэтому СРТ при $QRS < 130$ мс противопоказана [55, 99].

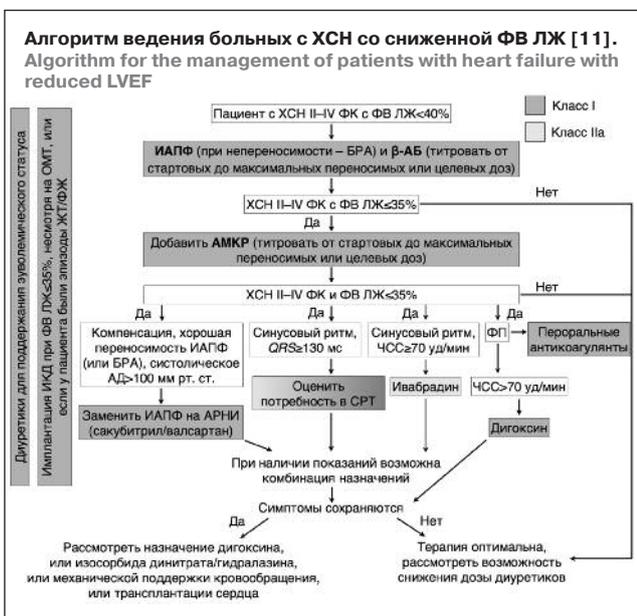
В большинстве РКИ включались пациенты с ФВ ЛЖ ≤35%, в исследованиях MADIT CRT [88] и RAFT – 30% и менее [114], REVERSE – 40% и менее [80], BLOCK-HF и NCT02922036 – 50% и менее [25, 58]. В BioPACE ФВ ЛЖ составила $55,4 \pm 12,3\%$ [65]. Рандомизировано относительно небольшое число пациентов с ФВ ЛЖ 35–40%, но данные метаанализа этой категории пациентов свидетельствуют, что эффективность СРТ в данной группе не снижалась [55, 99]. Таким образом, наиболее обоснованно применять СРТ при ФВ ЛЖ ≤35%. Чем ниже величина ФВ ЛЖ, тем больший эффект оказывает выполненная по показаниям СРТ [13].

В начале применения СРТ исследовалась у пациентов с III–IV ФК ХСН, затем была показана ее эффективность при II ФК. При I ФК ХСН применение СРТ не влияла на заболеваемость и смертность [13]. Чем тяжелее ФК ХСН, тем большего эффекта можно ожидать от СРТ при ХСНФВ.

В большинстве РКИ не включали пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), так что основные доказательства эффективности этого метода получены для больных с синусовым ритмом [13]. У пациентов с ФП сложнее обеспечить БВС, в связи с этим ответ на СРТ хуже, чем при синусовом ритме. У большинства пациентов с ФП адекватная БВС может быть достигнута только после

Таблица 2. Показания к СРТ у пациентов с ХСН [10, 13, 99]
Table 2. Indications for CPT in patients with heart failure

Рекомендации	Класс	Уровень
СРТ/СРТ-Д рекомендуется (показана) больным с синусовым ритмом, имеющим ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне ОМТ при наличии БЛНПГ и $QRS \geq 150$ мс с целью улучшения клинического течения СН и уменьшения смертности	I	A
СРТ/СРТ-Д следует рассмотреть при ХСН II–IV ФК, с синусовым ритмом, $QRS \geq 150$ мс, без БЛНПГ и ФВ $\leq 35\%$ на фоне ОМТ	IIa	B
СРТ/СРТ-Д рекомендуется (показана) больным с синусовым ритмом, имеющим ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне ОМТ при наличии БЛНПГ и длительности QRS 130–149 мс с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	I	B
СРТ/СРТ-Д может быть рассмотрена у пациентов, имеющих ХСН II–IV ФК и ФВ $\leq 35\%$ на фоне ОМТ при наличии у них БЛНПГ или неспецифического нарушения проводимости и длительности $QRS \geq 150$ мс	IIb	B
СРТ/СРТ-Д не показана пациентам с ХСН II–IV ФК и ФВ $\leq 35\%$ на фоне ОМТ при наличии у них БЛНПГ или неспецифического нарушения проводимости и длительности $QRS < 150$ мс	III	B
СРТ/СРТ-Д, а не электрокардиостимуляция ПЖ, рекомендована пациентам с СНнФВ независимо от ФК Нью-Йоркской ассоциации сердца и ритма, имеющим показания к желудочковой электрокардиостимуляции и высокую степень АВ-блокады	I	A
СРТ/СРТ-Д должна быть рассмотрена у пациентов с ХСН II–IV ФК, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне ОМТ при ФП и длительности комплекса $QRS \geq 130$ мс с обеспечением процента БВС, близкого к 100% (в случае недостаточного процента БВС должна быть выполнена радиочастотная абляция АВ-соединения) или с последующей кардиоверсией с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности	IIa	B
СРТ/СРТ-Д следует рассмотреть у пациентов с ХСНнФВ, которые имеют обычный электрокардиостимулятор или ИКД, и у которых, несмотря на ОМТ, нарастают явления СН, а также имеется высокая частота правожелудочковой стимуляции	IIb	B
СРТ/СРТ-Д противопоказана при $QRS < 130$ мс	III	A



абляции АВ-соединения, и некоторые специалисты требуют проводить абляцию всем таким пациентам. Ее применение в разных исследованиях варьирует от 15 до 100% [1]. В ряде работ показана высокая эффективность применения СРТ при постоянной форме ФП при строгом контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС) фармакологическими методами [119]. Если не проводится радиочастотная абляция АВ-узла, контроль за процентом навязанных комплексов следует проводить не только путем анализа телеметрических данных СРТ, но и с помощью Холтеровского мониторирования ЭКГ, так как телеметрические данные могут некорректно оценивать количество навязанных комплексов [13].

Метаанализ баз данных (St. Jude Medical, the Merlin.net™ RM system, the 2012 American Community Survey of the US Census, и US Social Security Death Index Master File), в который включены 85 014 пациентов с имплантируемым кардиовертер-дефибриллятором ИКД, 61 475 пациентов – с СРТ-Д и 7906 пациентов – с СРТ, показал, что гендерные различия не влияли на

выживаемость пациентов после имплантации ИКД, но в группах пациентов, перенесших СРТ и СРТ-Д, выживаемость у женщин была лучше, чем у мужчин [122].

При ХСН ишемического генеза улучшить функцию ЛЖ сложнее, поскольку в области постинфарктного рубца процессы обратного ремоделирования происходят менее благоприятно [57, 99]. Поэтому клинический ответ на СРТ и обратное ремоделирование ЛЖ у пациентов с ХСН неэшемической этиологии более выражены [52].

Показания к сердечной РСТ

На основании полученной в РКИ доказательной базы сформулированы показания к СРТ (табл. 2) [40, 42].

В соответствии с европейскими рекомендациями 2016 г., проведение СРТ необходимо рассмотреть у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, если, несмотря на назначение большой комбинации из 4 препаратов в целевых или максимально переносимых дозировках: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокатора рецепторов ангиотензина (БРА), β -адреноблокатора (β -АБ), диуретика и антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМКР), сохраняется клиническая симптоматика ХСН (одышка, слабость, утомляемость, сердцебиение) на уровне II ФК и выше и $QRS \geq 130$ мс при синусовом ритме (I или IIa в зависимости от показаний, уровень доказанности – см табл. 2, см. рисунок) [10, 99]. Кроме СРТ, пациентам с неэффективностью ОМТ, состоящей из указанных 4 групп препаратов, показана замена ИАПФ/БРА на АРНИ при систолическом АД > 100 мм рт. ст. (I, V) или добавление к терапии ивабрадина при синусовом ритме с ЧСС ≥ 70 (IIa, C). РКИ, сравнивающих эти три подхода к ведению больных с неэффективностью ОМТ, не проводилось.

В соответствии с американскими рекомендациями 2017 г., СРТ или СРТ-Д показаны пациентам с ХСН II–IV ФК, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, синусовым ритмом, $QRS \geq 150$ мс с БЛНПГ (I, A) [124].

Блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) чаще ассоциирована с более тяжелой стадией заболевания, чем БЛНПГ, и, как правило, сопровождается низ-

ким ответом на СРТ. Для этих пациентов принятие решения об имплантации СРТ должно быть индивидуальным, на основании других клинических и/или диагностических критериев [1].

Российские рекомендации акцентируют внимание на том, что СРТ должна выполняться только комплаентным пациентам с ХСНнФВ, находящимся не менее 3 мес на подобранной ОМТ при ожидаемой продолжительности жизни более 1 года [13].

Противопоказания к имплантации СРТ, СРТ-Д:

1. Крайне тяжелое состояние пациента вследствие кардиальной патологии (отек легких, тромбоэмболия легочной артерии, острая стадия инфаркта миокарда и др.), которое не поддается медикаментозной коррекции.
2. Некомпенсируемые нарушения гемодинамики: состояние аритмогенного шока, непрерывно рецидивирующая пароксизмальная тахикардия (до выполнения аблации), острая сосудистая недостаточность и т.д.
3. Обострение хронической или появление острой экстракардиальной патологии, которая не приводит к усугублению брадиаритмии. Например, острый аппендицит, острый панкреатит, язва двенадцатиперстной кишки.
4. Крайне тяжелое состояние пациента по экстракардиальной патологии с прогнозируемой выживаемостью менее 6 мес. Например: онкопатология со множественными метастазами.
5. Наличие кардиальной патологии, подлежащей кардиохирургическому лечению. Например, при наличии показаний к протезированию аортального клапана при аортальном пороке, МР IV стадии. В этих ситуациях вопрос о необходимости имплантации СРТ/СРТ-Д решается после кардиохирургического вмешательства.
6. Наличие обширных трансмуральных рубцовых изменений в проекции целевых ветвей коронарного синуса, занимающих по площади более 50% нижнезадних и нижнебоковых сегментов ЛЖ; общая площадь трансмурального повреждения миокарда ЛЖ/рубцовых изменений более 50%.
7. Отсутствие критериев механической диссинхронии.
8. Наличие тромба в полости правого предсердия и/или ПЖ.
9. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (в течение 6 мес).
10. Тромбоэмболия легочной артерии (в течение 6 мес).
11. Аллергические реакции на контрастное/йодсодержащее вещество.
12. Ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года даже при наличии абсолютных показаний к имплантации СРТ-Д.
13. Психические нарушения, затрудняющие контроль, или если имплантация СРТ-Д может вызвать усугубление нарушений психики [15].

Проблема отсутствия ответа на СРТ

СРТ в успешных случаях у тщательно отобранных пациентов с ХСН на фоне оптимальной терапии ИАПФ+β-АБ+АМКР уменьшает выраженность клинической симптоматики, качество жизни, частоту госпитализаций по поводу СН, приводит к обратному ремоделированию миокарда с уменьшением размеров, объемов и увеличением ФВ ЛЖ, уменьшением выраженности МР, улучшает выживаемость, снижает риск внезапной смерти до 50% [7, 84, 121].

В различных исследованиях были разные критерии ответа на СРТ: выживаемость без трансплантации сердца [104], выживаемость без госпитализаций [79], снижение ФК на один и более [103, 104], увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ) на более 15% [103], снижение конечного систолического объема (КСО) на 15% и более [112], снижение конечного диастолического объема (КДО) на 20% и более, увеличение ФВ ЛЖ на 5–25% и более [53, 79] и др. Согласно Chien-Ming Cheng и соавт., основным показателем обратного электрического моделирования являлось сокращение длительности *QRS* на 10 мс и более через 6 мес после СРТ по сравнению с исходной (предоперационной) продолжительностью *QRS*. Изменение *QRS*>35 мс в ответ на СРТ являлось достоверным предиктором обратного электрического и механического ремоделирования. Также был выявлен негативный предиктор эффективности СРТ – скорректированный интервал *QT*>443 мс (чувствительность 78%, специфичность 60%) [53].

Термин «респондеры» применим к пациентам, которые отмечают улучшение клинических и инструментальных параметров на фоне СРТ. При значительном улучшении клинических и эхокардиографических пациентов называют «суперреспондерами». Клинический и эхокардиографический ответы на СРТ часто дискордантны [7]. В качестве предикторов «суперреспондеров» выделены женский пол (отношение шансов – ОШ 1,96), отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе (ОШ 1,8), *QRS*≥150 мс (ОШ 1,79), БЛНПГ (ОШ 2,05), индекс массы тела 30 кг/м² (ОШ 1,51), меньший индекс объема левого предсердия (ОШ 1,47, *p*=0,001) [70].

По результатам исследования PROSPECT, у 50% больных клиническое улучшение не наблюдалось, у 16% отмечалось нарастание симптоматики; у 35% больных КДО ЛЖ уменьшился на 15%, а у 9%, наоборот, увеличился более чем на 15% [33, 54].

По данным других исследователей, в 30–45% случаев СРТ не приносит ожидаемого результата [12]. Однако после отключения СРТ пациентам, не отметившим клинического улучшения, у 87,5% из них ухудшилось клиническое состояние, что сопровождалось снижением артериального давления и сердечного выброса. Это позволяет предположить, что даже при отсутствии явного клинического улучшения СРТ может замедлять прогрессирование заболевания [90, 93].

Возможными причинами отсутствия адекватного ответа на СРТ могут являться:

- 1) отсутствие критериев механической диссинхронии на момент имплантации устройства, неправильный отбор пациентов на СРТ;
- 2) наличие рубцовых изменений в месте имплантации ресинхронизирующего электрода;
- 3) неправильный выбор целевой вены при установке левожелудочкового электрода;
- 4) постепенное нарастание порога стимуляции в месте имплантации левожелудочкового электрода, расположенного в области фиброзных/рубцовых изменений;
- 5) установка левожелудочкового электрода на удалении от места наиболее поздней активации ЛЖ [15].

Осложнения СРТ

В реальной клинической практике частота осложнений СРТ значительно выше, чем в клинических исследованиях. По данным Европейского регистра ESC CRT Survey II (*n*=11 088), в группах СРТ-П и СРТ-Д перипроцедуральные осложнения наблюдались в 4,8 и

5,3% случаев соответственно, смертельные – 2,6 и 0,7%: 16,8 и 19,2% в группах СРТ-П и СРТ-Д соответственно составили кровотечения, 23,7 и 18,55% – пневмоторакс, 31,6 и 30,7% – диссекция коронарного синуса, 3,2 и 4,25% – перфорация сердца с гематомпонойдой [94]. Эти данные согласуются с данными National Inpatient Sample registry (n=77 827), в котором частота осложнений у пациентов с СРТ-Д составила 4,5%, смертельных – 0,66%: 0,68% – кровотечения, требующие гемотрансфузии, 1,05% – пневмоторакс, 0,32% – перфорация сердца, 0,36% – инфекционные осложнения [71].

Иногда после СРТ может развиваться декомпенсация СН или острое почечное повреждение. Декомпенсация СН бывает у относительно нестабильных пациентов, получающих избыточную инфузионную терапию во время операции, после длительных процедур, в результате определения порога дефибриляции, применения анестезии или вследствие побочных эффектов других лекарственных препаратов. Острое почечное повреждение может быть обусловлено применением внутривенных контрастных веществ. Для своевременной диагностики острого почечного повреждения необходима оценка функции почек в послеоперационном периоде [63].

В отдаленном периоде после СРТ осложнения развиваются чаще, чем после электрокардиостимуляции и ИКД. Среди пациентов из OptumLabs Data Warehouse (n=40 837), которым были имплантированы ИКД или СРТ-Д, у 5,3% были механические осложнения и у 1,9% – инфекционные осложнения за время наблюдения 2,3±2,1 года. Среди инфекционных осложнений чаще встречались осложнения в течение первых 90 сут после имплантации (у 0,9% пациентов). Риск инфекционных осложнений особенно высок у больных с почечной недостаточностью, заменой устройств, большим размером устройств и повторными вмешательствами [63]. В течение 10 лет до 25% пациентов с имплантированными устройствами имели механические осложнения, часть из которых требовала повторного вмешательства [74]. Среди проблем с электродами часты повреждение изоляции и поломка проводника [63].

В связи с увеличением количества имплантаций СРТ растет число установок этих устройств у коморбидных больных, получающих антикоагулянтную и дезагрегантную терапию. У этих больных повышен риск геморрагических осложнений [110]. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений, получающих антикоагулянтную терапию варфарином, перед имплантацией устройства СРТ рекомендуется продолжение лечения антагонистом витамина К в минимальной дозе, поддерживающей международное нормализованное отношение в диапазоне 2–3. У больных с низким и умеренным риском тромбоэмболических осложнений, получающих варфарин, возможно уменьшение дозы до международного нормализованного отношения 1,5–2,5 или прекращение терапии на 3–5 дней перед операцией. У больных с низким и умеренным риском тромбоэмболических осложнений, получающих прямые ингибиторы тромбина или ингибиторы Ха-фактора свертывания, отказ от приема этих препаратов на 2–3 дня перед операцией может способствовать уменьшению риска кровотечений. Возобновление приема пероральных антикоагулянтов может быть рассмотрено на следующий день после имплантации устройства [63]. В исследовании BRUISE-CONTROL 2 (n=62) показано, что продолжение лечения неантагониста

ми витамина К (ривароксабаном, аписксабаном или дабигатраном) может быть таким же безопасным, как и их кратковременная отмена (на 72 ч) [35]. Аналогичные данные получены для эдоксабана [109]. Для ответа на вопрос об оптимальной тактике антикоагулянтной терапии в период имплантации СРТ необходимы дальнейшие исследования [110].

У пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту или двойную антиагрегантную терапию, перед имплантацией устройства СРТ необходима отмена дезагрегантов на 5–7 дней, особенно если они назначены с целью первичной профилактики. В случае назначения двойной дезагрегантной терапии для предотвращения тромбоза стента после чрескожного коронарного вмешательства целесообразно отменить клопидогрел на 5 дней с продолжением приема ацетилсалициловой кислоты у пациентов меньшего риска. У больных высокого риска (например, в ближайшем периоде после имплантации стента) следует продолжить двойную антиагрегантную терапию [63].

Число пациентов с СРТ в мире и РФ

На основании существующих клинических рекомендаций около 5–10% больных с ХСН подходят для СРТ. По данным опросов Euro Heart Failure, около 400 пациентов на 1 млн общей популяции в год могут быть расценены как кандидаты для СРТ, или до 400 тыс. пациентов в год в странах Евросоюза [1]. В 2011 г. средний уровень имплантации СРТ в Западной и Центральной Европе был 140 аппаратов на 1 млн общей популяции, из которых 107 устройств были СРТ-Д, 33 – СРТ-П [1]. В США с 2002 по 2012 г. было имплантировано 500 тыс. устройств для СРТ-Д и 75 тыс. устройств для СРТ-П [31, 71].

Российский опыт применения СРТ за последние годы значительно вырос. В 2007 г. он был представлен несколькими десятками пациентов ведущих кардиологических и кардиохирургических центров [17]. За 2017 г. в нашей стране было имплантировано 2235 устройств СРТ. Это приводит к тому, что все больше пациентов с установленными устройствами попадают в поле зрения врачей-терапевтов и кардиологов поликлиник и стационаров, для которых крайне важно понимать особенности ведения таких пациентов.

Выбор между СРТ-П и СРТ-Д

По данным некоторых исследователей, применение устройств СРТ-Д является более обоснованным и перспективным, чем устройств СРТ-П, в плане увеличения продолжительности жизни и снижения риска госпитализаций у больных с ХСН [17, 18]. В РКИ, посвященном сравнению СРТ-П и СРТ-Д, не удалось продемонстрировать разницу влияния на заболеваемость и смертность этих двух подходов [47]. К сожалению, в современных рекомендациях отсутствуют четкие критерии отбора пациентов для проведения СРТ-П и СРТ-Д. Поэтому выбор в большинстве случаев определяется клиницистами и кардиохирургами, проводящими имплантацию. На него часто оказывают влияние имеющиеся показания для профилактики внезапной сердечной смерти с помощью ИКД, которые заставляют отдавать предпочтение СРТ-Д. У больных со II ФК большинство данных свидетельствует в пользу СРТ-Д, с III–IV ФК – в пользу СРТ-П. Остается невыясненным, уменьшает ли СРТ-П вероятность установки ИКД (за счет устранения аритмий) и увеличивает ли СРТ эффективность ИКД (за счет снижения смертности вследствие нарастания СН) [99].

По данным регистра ESC CRT Survey II, в который были включены 30% пациентов с СРТ-П и 70% с СРТ-Д из 42 европейских стран, выбор СРТ-П чаще отмечался в университетских клиниках, у женщин, лиц старше 75 лет, при ишемической этиологии ХСН, III–IV ФК, ФВ ЛЖ > 25%, ФП, АВ-блокаде 2–3-й степени [48, 94, 98]. В этот регистр были включены 65 пациентов с СРТ-Д из РФ и ни одного – с СРТ-П [94].

СРТ является дорогостоящим вмешательством. Стоимость СРТ-П составляет в Великобритании 3411 фунтов стерлингов, СРТ-Д – 12 293 фунта стерлингов. Кроме того, необходимы затраты на мониторинг работы и своевременную замену данных устройств. В США стоимость составляет около 50 тыс. дол. США [37, 45].

Влияние СРТ на функциональное состояние почек

Теоретически СРТ должна способствовать улучшению перфузии и функционального состояния почек при ХСН. В одном исследовании СРТ увеличивала скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на 2,7 мл/мин/1,73 м² в подгруппе больных с СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² [36].

При анализе СКФ у пациентов после СРТ из базы данных регистра ADHERE (n=100 000 пациентов, госпитализированных с острой СН), после исключения пациентов с креатинином более 3 мг/дл, СРТ статистически значимо увеличивала СКФ в группе значительно сниженной СКФ (от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²) в отличие от других групп [60]. В исследовании S. Kimura и соавт. было также выявлено большее влияние СРТ-Д по сравнению с ИКД у пациентов с СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² на выживаемость и систолическую функцию ЛЖ [73]. E. Adelstein и соавт. показали, что СРТ может оказывать значительное влияние на выживаемость у пациентов с ХСН и умеренной дисфункцией почек (СКФ от 30–<60 мл/мин/1,73 м²), вероятно, за счет улучшения СКФ и функции ЛЖ. Тяжелая дисфункция почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) являлась предиктором плохой выживаемости и незначительного улучшения ЭхоКГ-ответа, несмотря на умеренное повышение СКФ. У реципиентов СРТ с нормальной функцией почек отмечался ЭхоКГ-ответ без улучшения выживаемости [29].

G. Vogiani и соавт. показали, что хроническая болезнь почек ХБП была одним из наиболее значимых факторов риска у пациентов с инфекциями, развившимися как осложнение СРТ [41].

Среди пациентов – участников исследования MADIT-CRT, которым было установлено устройство СРТ, ХБП была у 32% пациентов. У них СРТ-Д была ассоциирована с меньшим риском и частотой желудочковой тахикардии (ЖТ)/фибрилляции желудочков (ФЖ), чем ИКД. Эффект СРТ-Д был сравним с ее эффектом у больных без ХБП [59]. В исследовании J. Ter Maaten среди реципиентов СРТ III стадия ХБП была у 33,6%, IV – 11% и V – 1,1%. Обратное ремоделирование после СРТ наблюдалось при всех стадиях ХБП, хотя у больных III–V стадий оно было менее выражено [115]. В исследовании F. Leuy и соавт. у реципиентов СРТ умеренная ХБП ассоциировалась с более высокой смертностью и заболеваемостью, чем нормальная функция почек и легкая ХБП. У пациентов с умеренной ХБП были лучше исходы после СРТ-Д, чем после СРТ-П [78]. По результатам наблюдения и оценки прогноза у 50 084 реципиентов СРТ наличие ХБП (как и пол, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, индекс коморбидности Charlson) было одним из главных предикторов выживаемости после СРТ [77].

Ведение пациентов после имплантации аппаратов для проведения СРТ

Ведение пациентов после имплантации СРТ должно включать:

- 1) лекарственную терапию в соответствии с современными рекомендациями по ХСН (см. рисунок);
- 2) оптимизацию работы устройства;
- 3) раннее выявление «нереспондеров» [63, 95].

В реальной клинической практике, по данным регистра ESC CRT Survey II, в группах СРТ-П и СРТ-Д при выписке петлевые диуретики были назначены 78,9 и 81,9% соответственно; ИАПФ/БРА – 81,8 и 88,3%, АМКР – 52,9 и 67,5%, β-АБ – 82,7 и 91,8%, ивабрадин – 3,1 и 6,7%, дигоксин – 11,8 и 9,8%, амиодарон – 14,6 и 18,5%, пероральные антикоагулянты – 52,9 и 43,7%, дезагреганты – 36 и 47,8% больных [94].

Следует заметить, что в соответствии с современными рекомендациями у пациентов с имплантированным СРТ-Д (а также ИКД) без наличия устойчивых ЖТ в анамнезе назначение амиодарона с целью первичной профилактики ВСС не обосновано (III C) [13].

После выхода европейских рекомендаций по ХСН 2016 г. в клиническую практику стал широко внедряться сакубитрил/валсартан из группы АРНИ. Показано, что комбинация АРНИ+β-АБ+АМКР снижает смертность больных с ХСН на 63% по сравнению с плацебо. По данным нового метаанализа, в который было включено 68 исследований (45 медикаментозной терапии и 23 – связанных с имплантацией устройств), не выявлено существенных различий в смертности пациентов, получающих комбинацию АРНИ+β-АБ+АМКР по сравнению с группой имплантируемых сердечных устройств + ОМТ [120]. Необходимы дальнейшие исследования для сравнения медикаментозных стратегий, включающих АРНИ, с СРТ. До получения результатов этих исследований сложно определить категорию пациентов, у которых можно избежать имплантации устройств для проведения СРТ [96, 97].

Одним из этапов послеоперационного ведения больных является оптимизация работы устройства, к важным компонентам которой относятся выбор режима стимуляции, вектор стимуляции, а также параметры предсердно-желудочковой и межжелудочковой задержки. В идеале устройство должно автоматически устанавливать оптимальные настройки. Для этого компании-производители разработали несколько внутрисердечных автоматизированных, основанных на ЭКГ алгоритмов [95]. У пациентов с СРТ-Д рекомендовано проводить программирование устройства, направленное на удлинение времени от детекции тахикардии до срабатывания. При этом необходимо учитывать рекомендации производителя конкретного устройства (Pa, A) [13].

По данным European Heart Rhythm Association Survey, отражающего опыт 24 центров из 14 стран Европы, в 52% центров замену ИКД и СРТ производят электрофизиологи, в 33% – кардиологи, в остальных – электрофизиологи совместно с кардиологами. В большинстве центров процедура выполняется во время короткой госпитализации (менее 2 дней в 62% центров) или амбулаторно (в 28%). Замена ИКД (replaced ICDs) в подавляющем большинстве центров проводится в конце заряда батареи (at the end of battery life). Лишь менее 10% пациентов с ИКД, установленным с целью первичной профилактики и без ЖТ после имплантации, ИКД не переустанавливается. Самой частой причиной перевода с

СРТ-Д на СРТ-П была предполагаемая продолжительность жизни пациента менее 1 года. В 48% центров лечение варфарином продолжалось, 19% – лечение варфарином продолжалось только у больных с механическими протезами клапанов или высокого риска, 14% – только у больных с механическими протезами клапанов; в 14% центров варфарин отменялся с мостом у больных с механическими протезами клапанов или высокого риска, 5% – варфарин отменялся с мостом только у больных с механическими протезами клапанов. Неантагонисты витамина К в 60% центров были отменены без 24-часового моста только у больных с механическими протезами клапанов перед процедурой замены устройства, 20% – были отменены с мостом у пациентов высокого риска, 10% – лечение этими препаратами было продолжено только у пациентов с высоким риском инсульта [118].

После имплантации СРТ необходимо тесное взаимодействие между пациентом, лечащим врачом и специалистом, программирующим устройство. Минимальный интервал между посещениями врача не должен превышать 6 мес. Визиты должны включать сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, телеметрию устройства (для оценки наличия предсердных и желудочковых аритмий, процента бивентрикулярного захвата и адекватной частотной адаптации), его тестирование и системный анализ данных, полученных из устройства. Пациенты должны быть информированы о необходимости передачи данных с помощью системы удаленного мониторинга при появлении новых симптомов или проблем с устройством [18, 63]. После установки устройства СРТ важно донести до пациента информацию, что ему теперь противопоказано выполнение всех видов МРТ на любых томографах.

Будущие направления СРТ

В будущем необходимо продолжить разработку подходов к отбору пациентов на СРТ, особенно без БЛНПГ. Также необходима оценка эффективности и безопасности СРТ у ранее не изученных групп. Например, в исследовании MADIT (NCT02164721) проводится оценка эффективности СРТ у пациентов с поражением сердца, индуцированным химиотерапией. Возможно, появятся основания для лечения СРТ пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [95].

В связи с наличием проблем с трансвенозной имплантацией ЛЖ электрода, особенностями коронарного синуса и возможностью повреждения диафрагмального нерва, интересно изучение возможности эндокардиальной стимуляции у больных с показаниями к СРТ. Эндокардиальная стимуляция приводит к более быстрой и физиологичной активации ЛЖ по сравнению со стандартной эпикардиальной стимуляцией ЛЖ. В исследовании Alternate Site Cardiac Resynchronization study продемонстрирована эффективность и безопасность эндокардиальной стимуляции ЛЖ у пациентов, которые являются нереспондерами, или у больных с техническими сложностями установки электрода. С учетом наличия постоянного эндокардиального электрода в этом исследовании требовалось назначение антикоагулянтной терапии, несмотря на которую у некоторых пациентов развились тромбозомболические осложнения. Беспроводная эндокардиальная СРТ использует систему стимуляции с реагирующим на ультразвук электродом, расположенным на эндокардиальной поверхности ЛЖ [95].

Заключение

Таким образом, СРТ является величайшим достижением последних 20 лет в лечении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Эффективность метода доказана в большом количестве крупных РКИ с участием значительного числа пациентов. Технология СРТ активно развивается и совершенствуется, что увеличивает ее эффективность и безопасность. Однако в применении СРТ остается много сложных и нерешенных вопросов, в том числе касающихся критериев отбора респондеров и преимуществ инвазивного или неинвазивного лечения ХСН. Необходимо «синхронизировать» [40] компетенцию и опыт врачей-кардиологов, электрофизиологов, специалистов по СН, терапевтов, врачей общей практики для персонифицированного подбора эффективной терапии для каждого конкретного пациента. Только совместные усилия позволят улучшить прогноз пациентов с ХСН как с помощью медикаментозных подходов, так и с помощью СРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Авторы выражают благодарность кандидату медицинских наук, врачу-аритмологу Игорю Алексеевичу Хамнагадаеву.

Литература/References

1. Рекомендации по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии ESC 2013. Рос. кардиол. журн. 2014; 4 (108): 5–63. [Rekomendatsii po elektrokardiostimulatsii i serdechnoi resinkhroniziruiushchei terapii ESC 2013. Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 4 (108): 5–63 (in Russian).]
2. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7 (1): 112–5. [Ageev F.T., Belenkov Iu.N., Fomin I.V., Rasprostranennost' khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOkha–KbSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2006; 7 (1): 112–5 (in Russian).]
3. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). Сердечная недостаточность. 2004; 5 (1): 4–7. [Ageev F.T., Danielian M.O., Mareev V.Iu. Bol'nye s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu v rossiiskoi ambulatornoi praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniia (po materialam issledovaniia EPOkha–O–KbSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2004; 5 (1): 4–7 (in Russian).]
4. Артемьева Е.Г., Маленкова В.Ю., Фролова Е.В. Распространенность артериальной гипертензии при хронической сердечной недостаточности в Чувашской Республике. Мед. альманах. 2011; 16: 51–4. [Artem'eva E.G., Malenkova V.Iu., Frolova E.V. Rasprostranennost' arterial'noi gipertenzii pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Chuvashskoi Respublike. Med. al'manakh. 2011; 16: 51–4 (in Russian).]
5. Бабанская Е.Б., Меньшикова Л.В., Дац Л.С., Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске. Бюл. ВЧНЦ СО РАМН. 2012; 5 (1): 25–8. [Babanskaia E.B., Men'shikova L.V., Dats L.S., Epidemiologiia khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v gorode Irkutsk. Biul. VSNtS SO RAMN. 2012; 5 (1): 25–8 (in Russian).]

6. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН. Сердечная недостаточность. 2003; 4 (1): 26–30. [Belenkov Iu.N., Fomin I.V., Mareev V.Iu. Pervye rezul'taty Rossiiskogo epidemiologicheskogo issledovaniia po KhsN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2003; 4 (1): 26–30 (in Russian).]
7. Бокерия О.Л., Коцоева О.Т. Современное состояние проблемы сердечной ресинхронизирующей терапии. Анналы аритмологии. 2013; 10 (14): 210–20. [Bokeriia O.L., Kotsoeva O.T. Sovremennoe sostoianie problemy serdechnoi resinkbroniziruiushchei terapii. Annaly aritmologii. 2013; 10 (14): 210–20 (in Russian).]
8. Жданов А.М., Ганеева О.Н. Руководство по электростимуляции сердца. М.: Медицина, 2008. [Zhdanov A.M., Ganeeva O.N., Guide to cardiac electrostimulation. Moscow: Meditsina, 2008. (in Russian).]
9. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. [Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhsN (chetvertyi peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472 (in Russian).]
10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). 2016; с. 92. [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). 2016; p. 92 (in Russian).]
11. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40. [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaiia serdechnaia nedostatochnost' (KhsN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian).]
12. Мареев Ю.В. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на клинико-функциональные и гемодинамические параметры у больных умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточностью при наличии синусового ритма и мерцательной аритмии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Mareev Iu.V. Vliianie serdechnoi resinkbroniziruiushchei terapii na kliniko-funktsional'nye i gemodinamicheskie parametry u bol'nykh umerennoi i tiazhelei khronicheskoi serdechnoi nedostatochnostiu pri nalichii sinusovogo ritma i mertsatel'noi aritmii. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2013 (in Russian).]
13. Мареев Ю.В., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6): 8–164. [Mareev Iu.V., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii OSSN-RKO-RNMOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaiia (KhsN) i ostraiia dekompenirovannaia (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (S6): 8–164 (in Russian).]
14. Мареев Ю.В., Шитов В.Н., Саидова М.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Отбор пациентов и их ведение после имплантации бивентрикулярного стимулятора. Кардиология. 2013; 53 (3): 81–7. [Mareev Iu.V., Shitov V.N., Saidova M.A. Serdechnaia resinkbroniziruiushcheia terapiia. Otorb patsientov i ikh vedenie posle implantatsii biventrikuliarnogo stimulatora. Kardiologiya. 2013; 53 (3): 81–7 (in Russian).]
15. Мрочек А.Г., Гончарик Д.Б., Часнойть А.Р. и др. Метод комплексного использования визуализации с целью выбора оптимального места имплантации левожелудочкового электрода и отбора пациентов для кардиоресинхронизирующей терапии (CPT). http://www.cardio.by/files/299/instruktsiya_Goncharika.doc [Mrochek A.G., Goncharik D.B., Chasnoit' A.R. et al. Metod kompleksnogo ispol'zovaniia vizualizatsii s tsel'iu vybora optimal'nogo mesta implantatsii levozheludochkovogo elektroda i otbora patsientov dlia kardioresinkbroniziruiushchei terapii (SRT). http://www.cardio.by/files/299/instruktsiya_Goncharika.doc (in Russian).]
16. Попов С.В., Савенкова Г.М., Антонченко И.В. Сердечная недостаточность: применение ресинхронизирующей терапии у пациентов, резистентных к медикаментозному лечению. Вестн. аритмологии. 2005; 40: 13–5. [Popov S.V., Savenkova G.M., Antonchenko I.V. Serdechnaia nedostatochnost': primeneniie resinkbroniziruiushchei terapii u patsientov, rezistentnykh k medikamentoznomu lecheniiu. Vestn. aritmologii. 2005; 40: 13–5 (in Russian).]
17. Ревивили А.Ш., Неминуций Н.М. Сердечная ресинхронизирующая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. Вестн. аритмологии. 2007; 48: 47–57. [Revisvili A.Sh., Neminiushchii N.M. Serdechnaia resinkbroniziruiushcheia terapiia v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Vestn. aritmologii. 2007; 48: 47–57 (in Russian).]
18. Ревивили А.Ш., Ступаков С.И. Сердечная ресинхронизирующая терапия: эволюция показаний и современная концепция клинического применения. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014; 1: 37–47. [Revisvili A.Sh., Stupakov S.I. Serdechnaia resinkbroniziruiushcheia terapiia: evoliutsiia pokazanii i sovremennaia kontseptsiiia klinicheskogo primeneniia. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2014; 1: 37–47 (in Russian).]
19. Сергеева Е.М., Малишевский М.В., Васина А.А. и др. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени. Мед. наука и образование Урала. 2015; 16 (4): 32–4. [Sergeeva E.M., Malishevskii M.V., Vasina A.A. et al. Lechenie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v pervichnom zvenie munitsipalnogo zdравookhraneniia v g. Tiiumeni. Med. nauka i obrazovanie Urала. 2015; 16 (4): 32–4 (in Russian).]
20. Смирнова Е.А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области. Рос. кардиол. журн. 2010; 2: 78–83. [Smirnova E.A. Izuchenie rasprostranennosti i etiologii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Riazanskoii oblasti. Ros. kardiol. zhurn. 2010; 2: 78–83 (in Russian).]
21. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журн. 2016; 8: 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin I.V. Khronicheskaiia serdechnaia nedostatochnost' v Rossiiskoi Federatsii: chto segodnia my znaiem i chto dolzhny delat'. Ros. kardiol. zhurn. 2016; 8: 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 (in Russian).]
22. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 1 (35): 4–8. [Fomin I.V., Belenkov Iu.N., Mareev V.Iu. Rasprostranennost' KhsN v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOKha-KhsN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2006; 1 (35): 4–8 (in Russian).]
23. Шакирова Р.М., Галивич А.С., Камалов Г.М. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2005; 6 (2): 72–3. [Shakirova R.M., Galivich A.S., Kamalov G.M. Rasprostranennost' serdechno-sosudistykh zabolevanii i sakhnarnogo diabetа v respublikе Tatarstan i ikh vzaimosviaz' s simptomami khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Serdechnaia nedostatochnost'. 2005; 6 (2): 72–3 (in Russian).]
24. <https://www.clinicaltrials.gov>
25. <https://trialbulletin.com/lib/entry/ct-02922036>

26. Abrabam WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346 (24): 1845–53.
27. Abrabam WT, Gras D, Yu CM et al. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 2010; 159 (6): 944–948 e1.
28. Abrabam WT, Young JB, Leon AR et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110 (18): 2864–8.
29. Adelstein EC, Sbalaby A, Saba S. Response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and renal insufficiency. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33 (7): 850–9.
30. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (12): 2109–16.
31. Bank AJ, Gage RM, Olsbansky B. On the underutilization of cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail* 2014; 20 (9): 696–705.
32. Bax JJ, Delgado V, Sogaard P et al. Prognostic implications of left ventricular global longitudinal strain in heart failure patients with narrow QRS complex treated with cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the randomized EchoCRT trial. *Eur Heart J* 2017; 38 (10): 720–6.
33. Bax JJ, Gorgcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (21): 1933–43.
34. Beschta JF, Grimm RA, Nagueb SF et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357 (24): 2461–71.
35. Birnie DH, Healey JS, Wells GA et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J* 2018; 39 (44): 3973–9.
36. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abrabam WT et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail* 2008; 14 (7): 539–46.
37. Boriani G, Biffi M, Martignani C et al. Is cardiac resynchronization therapy cost-effective? *Europace* 2009; 11 (Suppl. 5): v93–7.
38. Boriani G, Biffi M, Muller CP et al. A prospective randomized evaluation of VV delay optimization in CRT-D recipients: echocardiographic observations from the RHYTHM II ICD study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 (Suppl. 1): S120–5.
39. Boriani G, Kranig W, Donal E et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J* 2010; 159 (6): 1052–1058 e1.
40. Boriani G, Nesti M, Ziacchi M et al. Cardiac Resynchronization Therapy: An Overview on Guidelines. *Heart Fail Clin* 2017; 13 (1): 117–37.
41. Boriani G, Savelieva I, Dan GA et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015; 17 (8): 1169–96.
42. Boriani G, Ziacchi M, Nesti M et al. Cardiac resynchronization therapy: How did consensus guidelines from Europe and the United States evolve in the last 15 years? *Int J Cardiol* 2018; 261: 119–29.
43. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1 (1): 1–20.
44. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet* 2015; 385 (9970): 812–24.
45. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34 (29): 2281–329.
46. Brignole M, Botto G, Mont L et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011; 32 (19): 2420–9.
47. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350 (21): 2140–50.
48. Cano O, Bellver A, Fontenla A et al. Spanish results of the Second European Cardiac Resynchronization Therapy Survey (CRT-Survey II). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019.
49. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344 (12): 873–80.
50. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19 (11 Pt 2): 1748–57.
51. Chan PS, Khumri T, Chung ES et al. Echocardiographic dyssynchrony and health status outcomes from cardiac resynchronization therapy: insights from the PROSPECT trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3 (5): 451–60.
52. Chen JS, Niu XW, Chen FM et al. Etiologic impact on difference on clinical outcomes of patients with heart failure after cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (52): e13725.
53. Cheng CM, Su CS, Chou P et al. Prediction of Both Electrical and Mechanical Reverse Remodeling on Acute Electrocardiogram Changes After Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ J* 2017; 81 (9): 1322–8.
54. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117 (20): 2608–16.
55. Cleland JG, Abrabam WT, Linde C et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34 (46): 3547–56.
56. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352 (15): 1539–49.
57. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J* 2015; 36 (30): 1948–51.
58. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368 (17): 1585–93.
59. Daimon UA, Biton Y, Moss AJ et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the risk of ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic kidney disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22 (3).
60. Davis MK, Virani SA. Cardiac resynchronization therapy in the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 168461.
61. Dosbi RN, Daoud EG, Fellows C et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16 (11): 1160–5.
62. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 122 (25): 2660–8.
63. European Heart Rhythm Association, European Society of Cardiology, Heart Rhythm Society et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm* 2012; 9 (9): 1524–76.

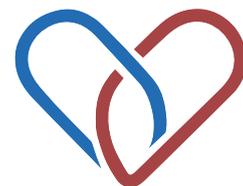
АТТЕНТО®

амлодипин + оломесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:

 Эффективное снижение АД^{1,2}

 Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аттенито®. Показания к применению: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии оломесартана медоксомилом или амлодипином). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к оломесартана медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей и холестаза; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин, опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); состояния, сопровождающиеся выраженным нарушением оттока крови из левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). **С осторожностью:** стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия, гипонатриемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный альдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической гипотензии сердца; острые формы ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда, в т.ч. в течение одного месяца после него; нестабильная стенокардия); синдром слабости синусового узла; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); возраст старше 65 лет; применение у пациентов негроидной расы. **Способ применения и дозы:** ежедневно по 1 таблетке препарата Аттенито®, при отсутствии адекватного снижения АД на фоне монотерапии оломесартана медоксомилом или амлодипином. **Побочное действие:** ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Комбинация амлодипина и оломесартана медоксомила. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль. **Общие нарушения:** повышенная утомляемость, периферические отеки, отек мягких тканей. **Оломесартана медоксомил (монотерапия).** **Со стороны обмена веществ и питания:** повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль. **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** фарингит, ринит, бронхит, кашель. **Со стороны органов пищеварения:** диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота. **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение активности «печеночных» ферментов. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит. **Со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекции мочевых путей. **Общие нарушения:** боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, повышенная утомляемость, боль неуточненной локализации. **Со стороны лабораторных показателей:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы. Амлодипин (монотерапия) **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль, сонливость. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** «приливы» крови к лицу, ощущение сердцебиения. **Со стороны органов пищеварения:** боль в животе, тошнота. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** отек в области лодыжек. **Общие нарушения:** повышенная утомляемость, отеки. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттенито® ЛП-003818 от 01.09.2016

* Оломесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней.

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б, Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
АД – артериальное давление

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

Реклама
RU_Attento_11_2018_одобрено 07.2018

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

64. Ferro MD, Santos SAO, Silvestre AJD et al. Chromatographic Separation of Phenolic Compounds from Extra Virgin Olive Oil: Development and Validation of a New Method Based on a Biphenyl HPLC Column. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (1).
65. Funck RC, Mueller HH, Lumati M et al. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). *Europace* 2014; 16 (3): 354–62.
66. Gasparini M, Bocchiardo M, Lumati M et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006; 152 (1): 155 e1–7.
67. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (3): e28–e292.
68. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79 (4): 845–53.
69. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (8): 1454–9.
70. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (25): 2366–73.
71. Kawata H, Erande A, Lafi O et al. Occurrence, mortality and predictors of complicated cardiac perforation in patients with CRT-D: Based on the National Inpatient Sample registry. *Int J Cardiol* 2019.
72. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (17): 1509–18.
73. Kimura S, Ito M, Chinusbi M et al. Preservation of renal function in response to cardiac resynchronization therapy. *Circ J* 2008; 72 (11): 1794–9.
74. Koneru JN, Jones PW, Hammill EF et al. Risk Factors and Temporal Trends of Complications Associated With Transvenous Implantable Cardiac Defibrillator Leads. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (10).
75. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23 (22): 1780–7.
76. Leyva F, Foley PW, Chalil S et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13: 29.
77. Leyva F, Zegard A, Okafor O et al. Survival after cardiac resynchronization therapy: results from 50 084 implantations. *Europace* 2018.
78. Leyva F, Zegard A, Taylor R et al. Renal function and the long-term clinical outcomes of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019; 42 (6): 595–602.
79. Lin H, Zhou Y, Xu G. Predictors for cardiac resynchronization therapy response: the importance of QRS morphology and left ventricular lead position. *Int Heart J* 2014; 55 (3): 256–63.
80. Linde C, Abraham WT, Gold MR et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (23): 1834–43.
81. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (1): 111–8.
82. Martin DO, Lemke B, Birnie D et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2012; 9 (11): 1807–14.
83. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J* 2015; 36 (26): 1660–8.
84. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141 (5): 381–90.
85. McAloon CJ, Theodoreson MD, Hayat S et al. Cardiac resynchronization therapy and its role in the management of heart failure. *Br J Hosp Med (Lond)* 2017; 78 (6): 312–9.
86. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (8): 803–69.
87. Morgan JM, Biffi M, Geller L et al. Alternate Site Cardiac Resynchronization (ALSYN): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2118–27.
88. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361 (14): 1329–38.
89. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2014.
90. Mullens W, Verga T, Grimm RA et al. Persistent hemodynamic benefits of cardiac resynchronization therapy with disease progression in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (7): 600–7.
91. Nagele MP, Steffel J, Robertson M et al. Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with diabetes randomized in EchoCRT. *Eur J Heart Fail* 2017; 19 (1): 80–7.
92. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102 (25): 3053–9.
93. Niu HX, Hu YR, Hua W et al. Plasticity of left ventricular function with cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2019.
94. Normand C, Linde C, Bogale N et al. Cardiac resynchronization therapy pacemaker or cardiac resynchronization therapy defibrillator: what determines the choice?—findings from the ESC CRT Survey II. *Europace* 2019; 21 (6): 918–27.
95. O'Brien T, Park MS, Youn JC et al. The Past, Present and Future of Cardiac Resynchronization Therapy. *Korean Circ J* 2019; 49 (5): 384–99.
96. Packer M. Compelling First-Line Drug and Device Therapies for the Prevention of Sudden Death in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction Who Are Candidates for an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12 (6): e007430.
97. Packer M. Major reduction in the risk of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure with the use of drug and device combinations that favourably affect left ventricular structure. *Eur J Heart Fail* 2019.
98. Papiasvili G, Machitidze G, Linde C et al. European Cardiac Resynchronization Therapy Survey II: Comparison of Results in Georgia with Other Countries. *Georgian Med News* 2019 (286): 50–4.
99. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 891–975.

100. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200.
101. Rao RK, Kumar UN, Schafer J et al. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation* 2007; 115 (16): 2136–44.
102. Reddy VY, Miller MA, Neuzil P et al. Cardiac Resynchronization Therapy With Wireless Left Ventricular Endocardial Pacing: The SELECT-LV Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (17): 2119–29.
103. Rinkumiene D, Bucyte S, Ceseviciute K et al. Predictors of positive response to cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 55.
104. Shanks M, Delgado V, Ng AC et al. Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2011; 161 (3): 552–7.
105. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. *Heart Rhythm* 2018; 15 (3): 413–20.
106. Singh JP, Berger RD, Dosbi RN et al. Rationale and design for ENHANCE CRT: QLV implant strategy for non-left bundle branch block patients. *ESC Heart Fail* 2018; 5 (6): 1184–90.
107. Sipabi I, Cbou JC, Hyden M et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012; 163 (2): 260–7e3.
108. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23 (2): 163–8.
109. Steffel J, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban and implantable cardiac device interventions: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Europace* 2019; 21 (2): 306–12.
110. Stewart MH, Morin DP. Management of Perioperative Anticoagulation for Device Implantation. *Card Electrophysiol Clin* 2018; 10 (1): 99–109.
111. Strik M, Regoli F, Auricchio A et al. Electrical and mechanical ventricular activation during left bundle branch block and resynchronization. *J Cardiovasc Transl Res* 2012; 5 (2): 117–26.
112. Tabri JB, Hansen TF, Storkas HS et al. Interlead electrical delays and scar tissue: Response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019; 42 (5): 530–6.
113. Tanaka H, Nesser HJ, Buck T et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J* 2010; 31 (14): 1690–700.
114. Tang AS, Wells GA, Talajic M et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363 (25): 2385–95.
115. Ter Maaten JM, Martens P, L'Hoyes W et al. Response to cardiac resynchronization therapy across chronic kidney disease stages. *J Card Fail* 2019.
116. Thibault B, Ducharme A, Harel F et al. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex ≥ 120 milliseconds. *Circulation* 2011; 124 (25): 2874–81.
117. Thibault B, Harel F, Ducharme A et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex < 120 milliseconds: the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. *Circulation* 2013; 127 (8): 873–81.
118. Tiltz R, Boveda S, Debaro JC et al. Replacement of implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2016; 18 (6): 945–9.
119. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol* 2008; 102 (4): 444–9.
120. Tseng AS, Kunze KL, Lee JZ et al. Efficacy of Pharmacologic and Cardiac Implantable Electronic Device Therapies in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12 (6): e006951.
121. Uretsky BF, Thygesen K, Daubert JC et al. Predictors of mortality from pump failure and sudden cardiac death in patients with systolic heart failure and left ventricular dyssynchrony: results of the CARE-HF trial. *J Card Fail* 2008; 14 (8): 670–5.
122. Varma N, Mittal S, Prillinger JB et al. Survival in Women Versus Men Following Implantation of Pacemakers, Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Therapy Devices in a Large, Nationwide Cohort. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (5).
123. Varma N, Sogaard P, Bax JJ et al. Interaction of Left Ventricular Size and Sex on Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy Among Patients With a Narrow QRS Duration in the EchoCRT Trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (11).
124. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136 (6): e137–e161.
125. Young JB, Abrabam WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2685–94.
126. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J 3rd. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2326–37.

Информация об авторах / Information about the authors

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Солтис Семен Юрьевич – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: semensoltis@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0182-8665>

Устюжанин Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: d-ust@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0402-3977>

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Semen Yu. Soltis – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: semensoltis@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0182-8665>

Dmitrii V. Ustiuzhanin – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: d-ust@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0402-3977>

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка назначения антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов у пациентов со стабильной стенокардией в амбулаторной практике г. Курска и г. Кишинева

С.В. Поветкин^{✉1}, О.В. Левашова¹, Е.Г. Ключева¹, В.И. Гикавий², Н.Г. Бачински², Л.А. Подгурски², Л.М. Цуркан²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

²ОУ «Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану», Кишинев, Республика Молдова

✉clinfarm@kursknet

Аннотация

Цель. Изучить структуру врачебных назначений антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических средств у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в амбулаторной практике г. Курска (Российская Федерация) и г. Кишинева (Республика Молдова).

Материалы и методы. В период с октября 2017 по январь 2018 г. как одномоментное описательное исследование проводилось анкетирование врачей медицинских организаций Курска и Кишинева. Анкеты включали вопросы по фармакоэпидемиологическим аспектам назначения антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических средств. Общее число респондентов составило 132, из них 66 (2 кардиолога и 64 терапевта) – в Курске и 66 (10 кардиологов и 56 терапевтов) – в Кишиневе.

Результаты. У врачей Курска и Кишинева отсутствуют статистически значимые отличия в структуре назначений основных групп антиангинальных средств, антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов. Отмечалась тенденция к более частому использованию блокаторов кальциевых каналов и нитроглицеридов среди врачей г. Кишинева, в то время как в структуре назначений докторов г. Курска отмечалось некоторое преобладание триметазидина, антиагрегантов и статинов ($p > 0,05$). Лидерами в группе β -адреноблокаторов были бисопролол и метопролол в условиях фармацевтического рынка Курска и Кишинева. Приоритетность выбора блокаторов кальциевых каналов достоверно различалась в рассматриваемых регионах только по фелодипину – в Курске его назначали чаще ($p < 0,01$). Структура выбора различных представителей нитроглицеридов практически была паритетной в исследуемых регионах. Ведущим препаратом из группы антиагрегантов у курских и кишиневских врачей была ацетилсалициловая кислота (58,1 и 76,3% соответственно), в то время как различия в использовании клопидогрела были более существенными (41,9 и 23,7% соответственно, $p < 0,05$). Гиполипидемические средства были представлены статинами. Ведущими препаратами из данной группы являлись розувастатин, аторвастатин и симвастатин. Доля назначений двух последних лекарственных средств достоверно различалась. Так, в Курске более востребованным был аторвастатин ($p < 0,05$), а в Кишиневе – симвастатин ($p < 0,01$).

Заключение. Приоритетными классами в структуре назначения антиангинальных средств по данным анкетирования врачей Курска и Кишинева являлись β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов. Частота использования антиагрегантов и статинов была сопоставима в сравниваемых регионах. Основная доля врачебных назначений в условиях Курска и Кишинева, рассматриваемая как в отношении антиангинальных препаратов, так и антиагрегантов, статинов, соответствует действующим рекомендациям по фармакотерапии больных стабильной стенокардией.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, антиангинальные, антитромбоцитарные, гиполипидемические средства.

Для цитирования: Поветкин С.В., Левашова О.В., Ключева Е.Г. и др. Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка назначения антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов у пациентов со стабильной стенокардией в амбулаторной практике г. Курска и г. Кишинева. CardioСоматика. 2019; 10 (3): 30–36. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190369

Original Article

Comparative pharmacoepidemiological assessment of antianginal, antiplatelet and lipid-lowering drugs in patients with stable angina in outpatient practice in Kursk and Chisinau

Sergey V. Povetkin^{✉1}, Oxana V. Levashova¹, Elena G. Klyueva¹, Victor I. Ghicavii²,

Nicolae G. Batchinschi², Lilia A. Pjdgurschi², Lucia M. Turcan²

¹State Medical University, Kursk, Russia;

²Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. Chi inau, Republic of Moldova

✉clinfarm@kursknet

Abstract

Aim. To study structure of medical purposes of anti-anginal, antiplatelet and hypolipidemic means at coronary heart disease patients in ambulatory practice of Kursk (Russian Federation) and Chisinau (Republic of Moldova).

Materials and methods. During the period from October, 2017 to January, 2018 as a one-stage descriptive research, questioning of doctors of the medical organizations of Kursk and Chisinau was carried out. Questionnaires included questions on pharmacoepidemiological aspects of purpose of antianginal, antiplatelet and hypolipidemic means. Total number of respondents was 132, of them 66 (2 cardiologists and 64 therapists) – in Kursk and 66 (10 cardiologists and 56 therapists) – in Chisinau.

Results. Doctors of Kursk and Chisinau have no statistically significant differences in structure of appointments of the main groups of anti-anginal means, antiplatelet and hypolipidemic drugs. The tendency to more frequent use of blockers of calcium channels and nitrovazodilatator among doctors of Chisinau while in structure of appointments of doctors of Kursk some prevalence of a trimetazidin, antiagregants and statines was noted ($p>0.05$). Leaders in group of beta blockers were bisoprolol and metoprolol in the conditions of the pharmaceutical market of Kursk and Chisinau. Priority of the choice of blockers of calcium channels authentically differed in the considered regions only on a felodipin – in Kursk appointed it to a thicket ($p<0.01$). The structure of the choice of various representatives of nitrovazodilatator practically was parity in the explored regions. The leading drug from group of antiagregant the Kursk and Chisinau doctors had acetylsalicylic acid (58.1 and 76.3% respectively) while differences in use of a klopidogrel were more essential (41.9 and 23.7% respectively, $p<0.05$). Hypolipidemic means were provided by statines. The leading drugs from this group were rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin. The share of purposes of two last medicines authentically differed. So in Kursk was more demanded ($p<0.05$), and in Chisinau – simvastatin ($p<0.01$).

Conclusion. Priority classes in structure of assignment anti-anginal agents according to questioning of doctors of Kursk and Chisinau were β -blockers, blockers of calcic channels. Frequency of use of antiagregants and statins was comparable in the compared regions. The main share of medical assignments in the conditions of Kursk and Chisinau considered as in the relation the anti-anginal agents, and antiagregants, statins corresponds to the existing recommendations about pharmacotherapy of patients with stable angina pectoris.

Key word: pharmacoepidemiology, anti-anginal, antiplatelet, hypolipidemic drugs.

For citation: Povetkin S.V., Levashova O.V., Klyueva E.G. et al. Comparative pharmacoepidemiological assessment of antianginal, antiplatelet and lipid-lowering drugs in patients with stable angina in outpatient practice in Kursk and Chisinau. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (3): 30–36. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190369

Одной из важных проблем здравоохранения является рациональное использование лекарственных средств. Это особенно актуально в отношении медико-социально значимых заболеваний, к числу которых относится ишемическая болезнь сердца (ИБС). Смертность в Российской Федерации и Республике Молдова от болезней системы кровообращения, и ИБС в частности, остаются на лидирующем месте [6, 16, 17, 18, 23]. Данные доказательной медицины и знания в области клинической фармакологии, имеющиеся в настоящее время, позволяют определить основные принципы правильного выбора и оценки использования лекарственных препаратов при указанной патологии, что способствует оптимизации фармакотерапии, сокращает расходы на лечение, повышает его безопасность. Одним из методов мониторинга использования лекарственных средств (ЛС) и оптимизации фармакотерапии являются фармакоэпидемиологические исследования, позволяющие оценить структуру врачебных назначений лекарственных препаратов, применяемых у больных с исследуемой патологией. Важный аспект указанных исследований – проведение анализа на соответствие фактически используемых ЛС национальным и международным рекомендациям по диагностике и лечению изучаемых заболеваний. Это позволяет выявить определенные недостатки (при их наличии) в использовании ЛС и дать рекомендации по оптимизации назначения препаратов [4, 5, 15, 17, 18, 20–22]. Современным направлением научных исследований является проведение фармакоэпидемиологических сравнений, позволяющих оценить особенности фармакотерапии больных с ИБС в различных регионах и странах.

Цель – изучить структуру врачебных назначений антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических средств у больных с ИБС в амбулаторной практике г. Курска (РФ) и г. Кишинева (Республика Молдова).

Материалы и методы

Для оценки структуры назначения различных групп антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических средств проводилось анкетирование врачей медицинских организаций Курска и Кишинева в период с октября 2017 по январь 2018 г. как одномоментное описательное исследование.

Каждый врач получал анкету, включавшую общую информацию о респондентах и перечень вопросов, направленных на выяснение ряда фармакоэпидемиологических аспектов использования лекарственных препаратов, применяемых у больных со стабильной стенокардией напряжения:

- специальность (кардиолог, терапевт);
- место работы (стационар, поликлиника);
- стаж работы;
- частота использования основных групп антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических средств;
- частота назначения отдельных представителей каждой группы у больных со стабильной стенокардией напряжения.

Условиями исследования не предусматривалось достижение однородности респондентов Курска и Кишинева по стажу, месту работы и специальности.

Общее число опрошенных врачей составило 132, из них 66 (2 кардиолога и 64 терапевта) – в Курске и 66 (10 кардиологов и 56 терапевтов) – в Кишиневе. Распределение респондентов по месту работы было следующим: 55 (83,3%) и 11 (16,7%) врачей работали соответственно в амбулаторных и стационарных учреждениях Курска; в Кишиневе – 44 (66,7%) и 22 (33,3%) докторов соответственно. Средний стаж работы у врачей Кишинева составил $18,1 \pm 5,0$ года, у коллег из Курска – $12,9 \pm 5,3$ года.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики [1, 3]. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия χ^2 последний оценивали с коррекцией

Таблица 1. Структура назначения различных классов антиангинальных препаратов, антитромбоцитарных и гиполипидемических средств врачами медицинских организаций г. Курска и г. Кишинева

Группы препаратов	г. Курск, %	г. Кишинев ^а %
β-АБ)	26,8	27,8
БКК	17,8	20,9
НВД	12,2	14,2
Ивабрадин	1,4	1,3
Никорандил	0,4	0,3
Ранолазин	0,1	0,2
Триметазидин	7,7	5,8
Антиагреганты	14,4	11,9
Статины	19,2	17,6

на непрерывность по Йетсу. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ и медианы с интерквартильным размахом (в зависимости от характера распределения данных).

Исследование выполнено в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» (РФ) и ОУ «Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемидану» (Республика Молдова).

Результаты

Анализ общих характеристик включенных в исследование врачей показал, что среди респондентов Кишинева имело место достоверное ($p < 0,05$) преобладание кардиологов, а также специалистов, работавших в стационарах лечебных учреждений (10 и 22 человека соответственно), по сравнению с аналогичными характеристиками врачей Курска (2 и 11 человек соответственно). Средний стаж работы респондентов Кишинева превалировал ($p < 0,01$) над идентичным показателем у коллег из Курска.

Результаты проведенного исследования показали, что у врачей Курска и Кишинева отсутствуют статистически значимые отличия в структуре назначений основных групп антиангинальных средств, антитромбоцитарных и гиполипидемических препаратов (табл. 1). Отмечалась тенденция к более частому использованию блокаторов кальциевых каналов (БКК) и нитроглицеринаторов (НВД) среди врачей Кишинева, в то время как в структуре назначений докторов Курска отмечалось некоторое превалирование триметазидина, антиагрегантов и статинов ($p > 0,05$). Следует отметить, что частота назначения антиагрегантов и статинов врачами была высокой (в Курске – 97,2 и 92,4% соответственно; в Кишиневе – 93,9 и 89,4%, соответственно, $p > 0,05$). Доля ивабрадина, ранолазина и никорандила была практически идентичной в общей структуре применяемых препаратов в обоих регионах.

Рассмотрение структуры назначения отдельных представителей в каждой из исследуемых групп препаратов выявило следующие особенности (табл. 2). Лидерами в группе β-адреноблокаторов (β-АБ) были бисопролол и метопролол в условиях фармацевтического рынка Курска и Кишинева. Препараты, занимавшие последующие два места, различались в зависимости от региона: в Курске – карведилол и небиво-

лол, в Кишиневе – с равной частотой карведилол и атенолол. При этом в общей структуре назначений β-АБ доля небивола была выше ($p < 0,05$) в Курске, а доля атенолола – в Кишиневе ($p < 0,01$).

Приоритетность выбора БКК достоверно различалась в рассматриваемых регионах только по фелодипину – в Курске его назначали чаще ($p < 0,01$). Доля остальных представителей БКК варьировала незначительно: амлодипин несколько больше был востребован в условиях Курска, в то время как нифедипин, верапамил и дилтиазем чаще назначались врачами ($p > 0,05$) Кишинева.

Структура выбора различных представителей НВД практически была паритетной в исследуемых регионах.

Несмотря на различие механизмов действия ивабрадина, никорандила, ранолазина и триметазидина, структура их назначений анализировалась в рамках объединенной группы. Значимых различий между исследуемыми регионами по использованию рассматриваемых ЛС выявлено не было.

Ведущим препаратом из группы антиагрегантов у курских и кишиневских врачей была ацетилсалициловая кислота (58,1 и 76,3% соответственно), в то время как различия в использовании клопидогрела были более существенными (41,9 и 23,7% соответственно, $p < 0,05$).

Гиполипидемические средства были представлены статинами. Ведущими препаратами из данной группы являлись розувастатин, аторвастатин и симвастатин. Доля назначений двух последних ЛС достоверно различалась. Так, в Курске более востребованным был аторвастатин ($p < 0,05$), а в Кишиневе – симвастатин ($p < 0,01$).

Обсуждение

Наиболее востребованными группами антиангинальных средств как у врачей Курска, так и Кишинева были β-АБ, БКК. НВД занимали 3-е место в структуре назначений. Суммарная доля других антиангинальных ЛС в общей структуре изучавшихся препаратов была невысокой: в Курске – 9,6%, в Кишиневе – 7,6%. Имеющиеся литературные данные характеризуют аналогичную структуру использования антиангинальных препаратов [2, 7, 8, 11, 13, 15, 19, 22].

Средства, влияющие на прогноз у больных со стабильной стенокардией – статины и антиагреганты – имели существенное представительство в общей структуре назначений и занимали соответственно 2 и 4-е место в Курске и 3 и 5-е – в Кишиневе. Частота назначения антитромбоцитарных препаратов и статинов была высокой в обоих исследуемых регионах. Наши результаты, касающиеся последнего аспекта, совпадают с литературными данными, отражающими значимый уровень назначения антиагрегантов и статинов у больных с ИБС [14, 15, 23], а также высокую частоту использования гиполипидемических препаратов при сочетанной коронарной патологии [9, 11, 18].

Рассматривая структуру назначения врачами различных представителей в каждой группе, следует отметить, что среди β-АБ препаратами выбора в обоих регионах были кардиоселективные средства – бисопролол и метопролол, 3-е место занимал карведилол. Врачи Кишинева достоверно чаще ($p < 0,01$) отдавали предпочтение атенололу и реже ($p < 0,05$) – небивола по сравнению с коллегами из Курска.

Из числа БКК лидерами были производные дигидропиридина – амлодипин и нифедипин. Фелодипин имел приоритет ($p < 0,01$) в выборе у курских врачей

Таблица 2. Структура назначения врачами медицинских организаций г. Курска и г. Кишинева отдельных (наиболее востребованных) представителей антиангинальных, антитромбоцитарных и гиполипидемических средств

Группы	Препараты	г. Курск, %	г. Кишинев, %
β-АБ	Бисопролол	31,1	30,5
	Метопролол	27,6	24,3
	Карведилол	16,8	14,7
	Небиволол	15,3	7,9*
	Атенолол	5,1	14,7**
	Пропранолол	3,1	6,8
БКК	Нифедипин	15,4	21,8
	Амлодипин	48,5	43,6
	Фелодипин	11,5	1,5**
	Верапамил	13,8	18,8
	Дилтиазем	10,8	13,5
НВД	Производные нитроглицерина	25,8	30,0
	Производные изосорбида динитрата	40,4	37,8
	Производные изосорбида мононитрата	33,8	32,2
Антиангинальные препараты других классов	Ивабрадин	14,3	16,7
	Никорандил	4,3	4,2
	Ранолазин	1,4	2,1
	Триметазидин	80,0	77,0
Антиагреганты	Ацетилсалициловая кислота	58,1	76,3
	Клопидогрел	41,9	23,7*
Статины	Симвастатин	15,0	30,4**
	Аторвастатин	45,0	29,5*
	Розувастатин	38,6	33,0

Примечание. Достоверность различий показателей: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

по сравнению с коллегами из Кишинева. Недигидропиридиновые БКК – верапамил и дилтиазем – занимали 3-е место в структуре назначений в каждом из исследуемых регионов.

Различные представители НВД в условиях Кишинева назначались практически в равных долях. В Курском регионе производные нитроглицерина использовались несколько реже ($p > 0,05$) по сравнению с препаратами изосорбида ди- и мононитрата.

Преобладающим препаратом в структуре назначения антиангинальных препаратов других классов был триметазидин (77,0% в Кишиневе, 80,0% в Курске). Существенно меньшая доля приходилась на ивабрадин (14,3% в Кишиневе, 16,7% в Курске). Никорандил и ранолазин использовались врачами обоих регионов с наименьшей частотой.

В группе антиагрегантов лидером была ацетилсалициловая кислота. В то же время врачи Курска по сравнению с коллегами из Кишинева значительно ($p < 0,05$) чаще использовали клопидогрел, в то время как в Кишиневе доля данного препарата занимала не более 1/4 назначений.

Наиболее востребованными статинами в обоих регионах были розувастатин, аторвастатин и симвастатин. Последний достоверно ($p < 0,01$) чаще назначали врачи Кишинева, а аторвастатин был приоритетом ($p < 0,05$) для курских докторов.

Сравнение результатов нашего исследования с рядом работ, представленных в литературе, показало совпадение выбора практикующими врачами приоритетных средств в каждой из рассматриваемых групп, используемых для лечения пациентов со стабильной стенокардией [2, 8, 12–14, 21].

Сопоставление структуры назначений классов препаратов, применяемых для терапии пациентов с ИБС, с действующими клиническими рекомендациями, свидетельствует о том, что врачи Кишинева и Курска реализуют фармакотерапию указанного контингента больных в соответствии с современными требованиями протоколов и рекомендаций по ведению пациентов со стабильной стенокардией [10, 17, 18, 23].

Заключение

Приоритетными классами в структуре назначения антиангинальных средств по данным анкетирования врачей Курска и Кишинева являлись β-АБ, БКК. Частота использования антиагрегантов и статинов была сопоставима в сравниваемых регионах. Основная доля врачебных назначений в условиях Курска и Кишинева, рассматриваемая как в отношении антиангинальных препаратов, так и антиагрегантов, статинов, соответствует действующим рекомендациям по фармакотерапии больных со стабильной стенокардией.

Ограничения исследования. Учитывая, что средний стаж работы анкетированных врачей г. Кишинева достоверно превалировал над аналогичным показателем у коллег из г. Курска, это могло в некоторой степени повлиять на выбор препаратов, назначаемых для фармакотерапии больных с ИБС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филит, 1998.
[Borovikov V.P., Borovikov I.P. STATISTICA. Statistical analysis and data processing in a Windows. Moscow: Filin, 1998 (in Russian).]
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (часть I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (6): 47–55.
[Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G. et al. Clinical characteristic and the general approaches to treatment of patients with stable stenocardia in real practice. *Kardiovaskuliarniaia terapiia i profilaktika*. 2010; 9 (6): 47–55 (in Russian).]
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
[Glantz S. *Medico-biological statistics*. M.: Praktika, 1999 (in Russian).]
4. Лупанов В.П. Вторичная медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Мед. совет. 2013; 3: 86–91. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-86-91.
[Lupanov V.P. *Vtorichnaia medikamentoznaia profilaktika isbemicheskoi bolezni serdtsa i infarkta miokarda*. *Med. sovet*. 2013; 3: 86–91. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-86-91 (in Russian).]
5. Оганов Р.Г., Лепакхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). Кардиология. 2003; 5: 9–15.
[Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitilev S.B. et al. *Osobennosti diagnostiki i terapii stabil'noi stenokardii v Rossiiskoi Federatsii (mezhdunarodnoe issledovanie ATP-Angina Treatment Pattern)*. *Kardiologiya*. 2003; 5: 9–15 (in Russian).]
6. Основные причины смертности в Молдове – болезни сердца и онкология. <https://omg.md/index.php?newsid=9974>
[Osnovnye prichiny smertnosti v Moldove – bolezni serdtsa i onkologiya. <https://omg.md/index.php?newsid=9974> (in Russian).]
7. Погосова Г.В., Оганов Р.Г., Колтунюв И.Е. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III. Кардиология. 2011; 1: 34–40.
[Pogosova G.V., Oganov R.G., Koltunov I.E. et al. *Monitoring vtorichnoi profilaktiki isbemicheskoi bolezni serdtsa v Rossii i stranakh Evropy: rezul'taty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo issledovaniia EUROASPIRE III*. *Kardiologiya*. 2011; 1: 34–40 (in Russian).]
8. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Медикаментозная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиология. 2016; 12: 11–19.
[Pogosova N.V., Oganov R.G., Boitsov S.A. et al. *Medikamentoznaia terapiia u patsientov s isbemicheskoi bolezni'u serdtsa v Rossii i Evrope: rezul'taty rossiiskoi chasti mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo issledovaniia EUROASPIRE IV*. *Kardiologiya*. 2016; 12: 11–19 (in Russian).]
9. Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (5): 733–40. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740
[Pol'shakova I.L., Povetkin S.V. *Struktura lekarstvennoi terapii i klinicheskaiia kharakteristika bol'nykh s fibrillatsiei predserdii po dannym issledovaniia REKUR-FP*. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2018; 14 (5): 733–40. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740 (in Russian).]
10. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации, 2016. [http://demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom01.php](http://crrosminzdrav.ru/#!/recomend/133/[Stabil'naia isbemicheskaiia bolezni' serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii, 2016. (in Russian).]11. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А. и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (2): 33–8. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-2-33-38
[Stepina E.V., Luk'ianov M.M., Bichurina M.A. i dr. <i>Naznachenie medikamentoznoi terapii, vliiaiusbchei na prognoz u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii v sobetanii s arterial'noi gipertoniei, isbemicheskoi bolezni'u serdtsa, kbronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu po dannym registra REKVAZA-KLINIKA</i>. <i>Kardiovaskuliarniaia terapiia i profilaktika</i>. 2017; 16 (2): 33–8. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-2-33-38 (in Russian).]12. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Изучение динамики частоты приема основных классов лекарственных препаратов, показанных при лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, с 2004 по 2014 г. Данные регистра прогноз ИБС. Клиницист. 2016; 1: 29–35. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-29-35
[Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu. <i>Izuchenie dinamiki chastoty priema osnovnykh klassov lekarstvennykh preparatov, pokazannykh pri lechenii patsientov s khronicheskoi isbemicheskoi bolezni'u serdtsa, s 2004 po 2014 g. Dannye registra prognoz IBS</i>. <i>Klinitsist</i>. 2016; 1: 29–35. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-29-35 (in Russian).]13. Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В. и др. Тенденции применения антиангинальных препаратов в специализированном амбулаторном учреждении за пятилетний период. Фарматека. 2017; 15: 49–54.
[Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzbaev A.V. et al. <i>Tendentsii primeneniia antianginal'nykh preparatov v spetsializirovannom ambulatornom uchrezhdenii za piatiletnii period</i>. <i>Farmateka</i>. 2017; 15: 49–54 (in Russian).]14. Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В., Цуканова К.О. Пятилетняя динамика вторичной медикаментозной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией на уровне специализированного амбулаторного звена г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (2): 244–51. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-244-251
[Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzbaev A.V., Tsukanova K.O. <i>Piatiletniaia dinamika vtorichnoi medikamentoznoi profilaktiki u patsientov so stabil'noi stenokardiei na urovne spetsializirovannogo ambulatornogo звена g. Moskvy (farmakoepidemiologicheskoe issledovanie)</i>. <i>Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii</i>. 2018; 14 (2): 244–51. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-244-251 (in Russian).]15. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стег Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013; 53 (8): 28–33.
[Shal'nova S.A., Oganov R.G., Steg F.G., Ford I. <i>Isbemicheskaiia bolezni' serdtsa. Sovremennaia real'nost' po dannym vseirnogo registra CLARIFY</i>. <i>Kardiologiya</i>. 2013; 53 (8): 28–33. (in Russian).]16. Щербак Е.М. Демографические итоги I полугодия 2018 года в России. Часть II. Демоскоп Weekly. 2018; 781–2. <a href=)
[Shcherbakova E.M. *Demograficheskie itogi I polugodiia 2018 goda v Rossii. Chast' II*. *Demoskop Weekly*. 2018; 781–2. <http://demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom01.php> (in Russian).]



Антиангинальный препарат¹

Шаг навстречу качеству жизни у пациентов со стабильной стенокардией^{2,3}



СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РАНЕКСА®.

Показания к применению: Стабильная стенокардия. Препарат Ранекса® предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких, как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для дозировки ранолазина 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), за исключением амиодарона; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены); беременность; период грудного вскармливания.

С осторожностью: Печеночная недостаточность легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин); возраст старше 65 лет; пациенты с низкой массой тела (60 кг и менее); хроническая сердечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (III-IV функциональные классы по классификации NYHA); синдром врожденного удлиненного интервала QT или семейный анамнез удлиненного интервала QT; диагностированное приобретенное удлинение интервала QT; сниженная активность изофермента CYP2D6 («медленные метаболизаторы»); одновременное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, дилтиазем, флуконазол, эритромицин); одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)); одновременное применение с ингибиторами P-гликопротеина (P-gp) (например, верапамил, циклоспорин). У пациентов с сочетанием нескольких из вышеперечисленных состояний возможно усиление действия ранолазина, в т.ч. увеличивается риск возникновения дозозависимых побочных эффектов. При применении препарата Ранекса® у пациентов с несколькими из вышеперечисленных факторов необходимо регулярный мониторинг состояния с целью раннего выявления побочных эффектов, при необходимости может потребоваться снижение дозы или отмена препарата. **Способ применения и дозы:** Таблетки препарата Ранекса® следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разламывая и не разжевывая. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать вне зависимости от приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранекса® (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено. Для пациентов с ХСН (III-IV функциональные классы по классификации NYHA), с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин), печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью), с массой тела 60 кг и менее и пожилых пациентов, а также для пациентов, принимающих умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дилтиазем, флуконазол, эритромицин), или ингибиторы P-рp (например, верапамил, циклоспорин), рекомендуется тщательная и осторожная титрация дозы препарата. **Побочное действие:** Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, принимающих препарат Ранекса®, в большинстве случаев характеризуются легкой или средней степенью выраженности и развиваются обычно в течение первых 2 недель применения. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор, тошнота, рвота, астения.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ранекса® ЛП 001978-250618.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Условия отпуска из аптеки: отпускают по рецепту.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ранекса® от 25.06.18. 2. Alexopoulos D. et al. Int J Cardiol. 2016; 205: 1 1 1-6. 3. Diedrichs H. et al. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,
Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

-
17. *Angina pectoral stabil. Protocolului clinic na ional. Republica Moldova. 2017.*
18. *Dislipidemiile. Protocolului clinic na ional. Republica Moldova. 2017.*
19. *Ghicavci V, Bacinschi N, Guuil Gb. Farmacologie. (ed. a 3-a (rev. si compl). Cl: F.E.-P. "Tipogr. Central ", 2012.*
20. *Insuficien a cardiac acut i cronic la adult. Protocolului clinic na ional. Republica Moldova. 2017.*
21. *Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2017; 22 (3). <https://doi.org/10.1177/1074248416679733>*
22. *Samobvalov E, Grejdieru A, Grib L et al. Management of stable angina in men (Literature review). Jurnalul S n tate Public, Economie i Management Фn Medicin 2017; 3 (73): 170–2.*
23. *Tromboembolismul pulmonar. Protocolului clinic na ional. Republica Moldova. 2017.*

Информация об авторах / Information about the authors

Поветкин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: clinfarm@kursknet.

Левашова Оксана Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ

Клюева Елена Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ

Гикавий Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. Академии Наук Республики Молдова, зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ОУ «ГУМФ им. Николая Тестемитану»

Бачински Николай Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клинической фармакологии ОУ «ГУМФ им. Николая Тестемитану»

Подгурски Лилия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии ОУ «ГУМФ им. Николая Тестемитану»

Цуркан Лучия Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клинической фармакологии ОУ «ГУМФ им. Николая Тестемитану»

Sergey V. Povetkin – D. Sci. (Med.), Full Prof., Kursk State Medical University. E-mail: clinfarm@kursknet

Oxana V. Levashova – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University

Elena G. Klueva – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University

Victor I. Ghicavii – D. Sci. (Med.), Full Prof., Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Nicolae G. Batchinschi – D. Sci. (Med.), Prof., Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Lilia M. Pjdgurschi – Cand. Sci. (Med.), Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Lucia M. Turcan – Cand. Sci. (Med.), Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Особенности фармакокинетики эналаприла у больных артериальной гипертензией в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

М.В. Журавлева^{✉1,2}, А.Б. Прокофьев^{1,2}, А.И. Дмитриев^{✉1}, С.А. Белков¹, Е.С. Мельников^{1,2}, Т.А. Родина¹, А.А. Данько¹

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉dmitriev-doc@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучение фармакокинетики эналаприла у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от величины назначенной дозы препарата и состояния функции почек для повышения эффективности и безопасности лечения.

Материалы и методы. Исследование выполнено в группе из 328 больных (107 мужчин и 221 женщина в возрасте от 43 до 88 лет), поступивших на лечение по поводу АГ 1–2-й степени. При поступлении в качестве основного гипотензивного препарата назначался эналаприл в дозах от 2,5 до 20 мг дважды в день. Пациентам проводили терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) для определения концентрации эналаприла и его метаболита – эналаприлата.

Результаты. Среди обследованных больных в 31% случаев имело место снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, причем у 9 пациентов (3%) СКФ составляла менее 30 мл/мин. Указанное свидетельствует о высокой распространенности хронической болезни почек среди больных АГ. При проведении ТЛМ эналаприла у обследованных пациентов с АГ и сниженной СКФ (<60 мл/мин) концентрация в сыворотке крови основного метаболита была в 1,5–2 раза выше, чем у больных со СКФ более 60 мл/мин.

Заключение. Целесообразно проведение ТЛМ с определением концентраций эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови пациентов, получающих препарат в высоких дозах и имеющих нарушение функции почек. При назначении эналаприла в высоких дозах больным со сниженной СКФ концентрация эналаприлата значительно превышает аналогичные показатели у больных с нормальной СКФ и в ряде случаев выходит за рамки терапевтического диапазона, что свидетельствует о необходимости рассмотрения вопроса о коррекции схемы лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, эналаприл, фармакокинетика, терапевтический лекарственный мониторинг, персонализированная медицина.

Для цитирования: Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Дмитриев А.И. и др. Особенности фармакокинетики эналаприла у больных артериальной гипертензией в зависимости от скорости клубочковой фильтрации. CardioSomatika. 2019; 10 (3): 37–41. DOI: 10.26442/22217185.2019.190409

Original Article

Pharmacokinetics of enalapril in patients with arterial hypertension depending on the glomerular filtration rate

Marina V. Zhuravleva^{✉1,2}, Aleksei B. Prokofiev^{1,2}, Artem I. Dmitriev^{✉1}, Sergei A. Belkov¹, Evgenii S. Melnikov^{1,2}, Tatiana A. Rodina¹, Andrei A. Danko¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉dmitriev-doc@mail.ru

Abstract

Aim. To study the pharmacokinetics of enalapril in patients with arterial hypertension, depending on the value of the prescribed dose of enalapril and the state of renal function to improve the efficiency and safety of treatment.

Materials and methods. The study was performed in a group of 328 patients (107 men and 221 women aged 43 to 88 years) who received treatment for hypertension of 1–2 degrees. As the main antihypertensive drug was prescribed enalapril in doses of 2.5 to 20 mg twice a day. Patients underwent therapeutic drug monitoring to determine the concentration of enalapril and its metabolite – enalaprilat.

Results. Among the examined patients in 31% of cases there was a decrease in GFR less than 60 ml/min, and in 9 patients (3%) GFR was less than 30 ml/min. This indicates a high prevalence of chronic kidney disease among patients with hypertension. During therapeutic drug monitoring enalapril in patients with hypertension and reduced GFR (less than 60 ml/min) serum concentration of the main metabolite was 1.5–2 times higher than in patients with GFR more than 60 ml/min.

Conclusion. It is advisable to carry out therapeutic drug monitoring to determine the concentrations of enalapril and enalaprilat in the serum of patients receiving the drug in high doses and having impaired renal function. In the appointment of enalapril in high doses to patients with reduced GFR, the concentration of enalaprilat significantly exceeds similar indicators in patients with normal GFR and in some cases goes beyond the therapeutic range, indicating the need to consider the correction of the treatment regimen.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, enalapril, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, personalized medicine.

For citation: Zhuravleva M.V., Prokofiev A.B., Dmitriev A.I. et al. Pharmacokinetics of enalapril in patients with arterial hypertension depending on the glomerular filtration rate. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (3): 37–41. DOI: 10.26442/22217185.2019.190409

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска смертности номер один, поскольку ежегодно во всем мире 13% всех случаев смерти связаны с высоким артериальным давлением (АД) [1]. Высокий уровень АД был ведущим фактором преждевременной смерти в 2015 г., на который приходится почти 10 млн смертей и более 200 млн инвалидизаций [2]. В то же время АГ является значимым фактором развития хронической болезни почек (ХБП). АГ стала второй по распространенности причиной хронической почечной недостаточности среди пациентов после сахарного диабета [2]. В связи с этим основополагающим принципом в лечении АГ является снижение риска отдаленных осложнений и смертности [2, 3].

Комплаенс в приеме предписанных антигипертензивных препаратов также остается значимой проблемой для большинства пациентов, особенно в связи с тем, что адекватный контроль АД часто требует использования нескольких лекарственных препаратов, вызывая дополнительные побочные эффекты и, как следствие, низкую приверженность к терапии [2].

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одной из ключевых терапевтических мишеней у пациентов с АГ, так как гиперактивность РААС тесно связана с высоким АД. РААС контролирует объем циркулирующей крови и электролитный баланс в организме человека и, следовательно, является важным регулятором гемодинамической стабильности [4]. Блокаторы РААС наиболее широко используемый класс препаратов для лечения АГ. В настоящее время клинически значимыми препаратами, блокирующими РААС, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Помимо снижения эффектов ангиотензина II, ИАПФ опосредуют также и снижение деградации брадикинина, что приводит к высвобождению оксида азота и простагландинов, и, как следствие, дополнительному расширению сосудов [5].

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что ИАПФ могут предотвратить прогрессию ХБП [6]. Проспективные клинические испытания демонстрируют, что ИАПФ снижают протеинурию и препятствуют прогрессированию почечной недостаточности в большей степени, чем это может быть объяснено только их эффектами снижения АД [6]. Проведенный в 2012 г. метаанализ показал, что прием ИАПФ в качестве антигипертензивных препаратов связан со статистически значимым 10% снижением смертности от всех причин [6]. Поэтому ИАПФ занимают одно из ведущих мест в мире для лечения АГ. Наиболее часто используемым препаратом при этом в течение длительного времени остается эналаприл. Эналаприл является пролекарством и сам по себе оказывает слабое антигипертензивное действие. Активный метаболит эналаприла – эналаприлат образуется в организме при гидролизе под действием

эстераз печени [7]. Именно он максимально определяет гипотензивный эффект. В связи с преимущественным выведением эналаприла почками – 60% (20% – в неизменном виде и 40% – в виде эналаприлата) [8] выраженность и длительность гипотензивного действия при приеме эналаприла во многом определяется скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), которая может значительно варьировать у разных пациентов.

Целью данной работы явилось изучение фармакокинетики эналаприла у больных АГ в зависимости от величины назначенной дозы препарата и состояния функции почек для повышения эффективности и безопасности лечения.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в группе из 328 больных (107 мужчин и 221 женщина в возрасте от 43 до 88 лет), поступивших на лечение по поводу АГ 1–2-й степени. При поступлении в качестве основного гипотензивного препарата назначался эналаприл в дозах от 2,5 до 20 мг дважды в день. Доза назначаемого эналаприла зависела от степени АГ. На 3-й день приема препарата каждому пациенту проводили терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ). Концентрация эналаприла и эналаприлата определялась дважды: перед очередным приемом препарата (1-я проба: концентрация эналаприла – Э1, концентрация эналаприлата – ЭТ1) и через 4 ч после приема (2-я проба: концентрация эналаприла – Э2, концентрация эналаприлата – ЭТ2). Состояние функции почек у обследованных больных оценивалось по СКФ, которая рассчитывалась по калькулятору СКД-EP1 [9]. Измерение АД производилось офисным методом и суточным мониторингом АД. У всех больных в процессе лечения был достигнут целевой уровень АД (<130/80 мм рт. ст.).

В работе использовался селективный, чувствительный и воспроизводимый метод количественного определения эналаприла и его активного метаболита эналаприлата в сыворотке крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Расчеты при количественном определении проводили методом внешнего стандарта. Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций 1–250 нг/мл [10].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 22 и Microsoft Office Excel. Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента. Достоверным уровнем отличий принимали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Распределение обследованных больных АГ по группам в зависимости от СКФ представлено в табл. 1. Деление на группы происходило с учетом современной классификации ХБП [9]. Пациенты, относя-

Таблица 1. Распределение обследованных больных в зависимости от СКФ

Table 1. Distribution of the examined patients depending to the GFR (glomerular filtration rate)

СКФ, мл/мин	≥90	60–90	30–60	15–30
Число пациентов	74 (22%)	154 (47%)	91 (28%)	9 (3%)
Средняя СКФ, мл/мин (M±σ)	98,9±7,3	75±8,6	49,9±7,6	27,1±4,2

Таблица 2. Частота назначения разных доз эналаприла больным с разной СКФ

Table 2. Frequency of prescription of different doses of enalapril in the patients with different GFR

Суточная доза, мг/сут	СКФ≤60 мл/мин		СКФ>60 мл/мин	
	абс. число пациентов (отн. число)		абс. число пациентов (отн. число)	
5	21 (24%)		37 (18%)	
10	39 (44%)		85 (42%)	
20	21 (24%)		64 (32%)	
40	7 (8%)		15 (7%)	

Таблица 3. Концентрации эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови пациентов в зависимости от СКФ

Table 3. Patients' serum concentrations of enalapril and enalaprilat depending on the GFR

	СКФ<60	СКФ>60
Число пациентов	100	228
Возраст, лет (M±σ)	75,3±11,4	64,6±9,6
Суточная доза, мг (M±m)	14,5±1,0	15,3±0,6
СКФ, мл/мин (M±σ)	47,9±9,9	82,7±13,9
Э1, нг/мл (M±m)	1,5±0,9	0,0±0,4
ЭТ1, нг/мл (M±m)	38,5±5,2*	19,6±1,0*
Э2, нг/мл (M±m)	9,5±1,6	7,7±0,8
ЭТ2, нг/мл (M±m)	65,0±7,7*	42,9±2,3*

*Различия между сравниваемыми группами достоверны (p<0,05).

*Differences between the compared groups are significant (p<0,05).

Таблица 4. Концентрации эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови пациентов, принимающих эналаприл в дозе 10 и 20 мг/сут, в зависимости от СКФ

Table 4. Serum concentrations of enalapril and enalaprilat in the patients who took enalapril at a dose of 10 mg/day and 20 mg/day, depending on the GFR

	10 мг/сут		20 мг/сут	
	>60	≤60	>60	≤60
СКФ, мл/мин	>60	≤60	>60	≤60
Кол-во	80	38	63	19
Возраст, лет (M±σ)	65,4±10,0	75,9±8,6	64,2±9,0	76,5±8,6
СКФ, мл/мин (M±σ)	83,8±14,8	47,9±9,6	80,9±13,2	48,9±8,0
Э1, нг/мл (M±m)	<НПКО	<НПКО	1,9±1,3	5,5±4,8
ЭТ1, нг/мл (M±m)	17,6±1,4*	26,2±3,1*	24,0±1,8**	45,6±6,5**
Э2, нг/мл (M±m)	5,7±1,2	6,4±1,5	9,0±1,6	12,2±3,7
ЭТ2, нг/мл (M±m)	32,8±2,1	39,2±4,0	57,3±5,4**	99,9±14,0**

*Различия между сравниваемыми группами, принимавших эналаприл в дозе 10 мг/сут, достоверны (p<0,05). **Различия между сравниваемыми группами, принимавших эналаприл в дозе 20 мг/сут, достоверны (p<0,05). НПКО – нижний предел количественного определения.

*Differences between the compared groups that took enalapril at a dose of 10 mg / day are significant (p<0,05). **Differences between the compared groups that took enalapril at a dose of 20 mg / day are significant (p<0,05). LLoQ – the lower limit of quantification.

щиеся к группе ХПБ 5 (СКФ<15 мл/мин), в исследовании не участвовали.

Среди обследованных больных в 31% случаев имело место снижение СКФ менее 60 мл/мин, причем у 9 пациентов (3%) СКФ составляла менее 30 мл/мин. Указанное свидетельствует о высокой распространенности ХБП среди больных АГ. Частота назначения различных доз эналаприла больным в сравниваемых группах представлена в табл. 2.

Наиболее часто эналаприл назначался в суточных дозах от 10 до 20 мг. При проведении ТЛМ эналаприла у обследованных больных с АГ и сниженной СКФ (<60 мл/мин) концентрация в сыворотке крови основного метаболита была в 1,5–2 раза выше, чем у больных со СКФ>60 мл/мин (табл. 3). Клинически при этом повышение концентрации эналаприлата в ряде случаев сопровождалось нежелательными по-

бочными эффектами препарата (головная боль, головокружение, артериальная гипотония) и требовало коррекции дозировки, а у некоторых больных – отмены препарата.

Сравнение концентраций эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови пациентов со сниженной и нормальной СКФ, принимающих эналаприл в разных суточных дозах, представлено в табл. 4.

У обследованных пациентов в обеих сравниваемых группах (10 и 20 мг эналаприла в сутки) концентрация ЭТ1 и ЭТ2 была существенно выше у лиц со сниженной СКФ. Однако статистически значимые различия концентраций эналаприлата через 4 ч после приема препарата имели место лишь у лиц, получавших эналаприл в дозе 20 мг/сут. В указанной группе средняя концентрация ЭТ2 составляла 99,9±14 нг/мл, что в 2 раза превышало верхнюю гра-

ницу терапевтического диапазона (10–50 нг/мл). Именно в этой группе некоторые пациенты предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, эпизоды снижения АД.

В качестве примера приводим следующий клинический случай. Пациентка Б., 78 лет, поступила в стационар в связи с развитием гипертонического криза с жалобами на головную боль, головокружение. При обследовании пациентки, по данным биохимического анализа крови, выявлено снижение СКФ – по формуле $СКД-EPF=36$ мл/мин. Назначена терапия эналаприлом в дозе 10 мг/сут (по 5 мг 2 раза в день). Однако, несмотря на стабилизацию АД, сохранялись жалобы на головокружение и головную боль, особенно в обеденное и вечернее время. Многократно в течение недели зафиксированы эпизоды снижения АД до 105/50 мм рт. ст. С учетом сохраняющихся жалоб и имеющейся ХБП, было проведено определение концентрации эналаприла и эналаприлата в сыворотке крови. В 1-й пробе (перед очередным приемом препарата) концентрация активного вещества – эналаприлата (ЭТ1) была в рамках терапевтического диапазона (ТД) – 40,3 нг/мл (норма 10–50 нг/мл). Однако во 2-й пробе (через 4 ч после приема препарата) концентрация ЭТ2 на пике действия составила 97,4 нг/мл, что почти в 2 раза превышало ТД. С учетом полученных данных дозировка эналаприла была снижена до 2,5 мг 2 раза в день. С целью полноценного контроля АД к терапии был добавлен амлодипин 2,5 мг/сут. АД при повторных измерениях у пациентки оставалось в пределах нормы (<130/80 мм рт. ст.), не отмечалось эпизодов гипотонии. Субъективно отметила улучшение самочувствия, отсутствие головной боли и головокружения. Через 3 дня проведен повторный ТЛМ препарата: в 1-й пробе ЭТ1 – 28,5 нг/мл; во 2-й пробе ЭТ2 – 53,9 нг/мл (верхняя граница ТД). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Выводы

1. При проведении ТЛМ эналаприла у обследованных пациентов с АГ и сниженной СКФ (<60 мл/мин) концентрация в сыворотке крови основного метаболита была в 1,5–2 раза выше, чем у больных с сохраненной СКФ.
2. При назначении эналаприла в высоких дозах больным со сниженной СКФ концентрация ЭТ1 и ЭТ2 значительно превышала аналогичные показатели у больных с нормальной СКФ и в ряде случаев выходила за рамки терапевтического диапазона, что свидетельствовало о необходимости рассмотрения вопроса о коррекции схемы лечения.

Информация об авторах / Information about the authors

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Прокофьев Алексей Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), дир. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Дмитриев Артем Иванович – науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. E-mail: dmitriev-doc@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5101-454X>

Белков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. Comparative Risk Assessment Collaborating G. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–60.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention DE, Treatment of High Blood Pressure. National Heart L, Blood I, National High Blood Pressure Education Program Coordinating C. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
4. Skeggs LT, Dorer FE, Kahn JR et al. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension. *Am J Med* 1976; 60: 737–48.
5. Marketou M, Kintsurashvili E, Papanicolaou KN et al. Cardioprotective effects of a selective B(2) receptor agonist of bradykinin post-acute myocardial infarct. *Am J Hypertens* 2010; 23: 562–8.
6. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97.
7. Thomsen R et al. In vitro drug metabolism by human carboxylesterase 1: focus on angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Drug Metab Dis* 2014; 42 (1): 126–33.
8. <https://rlsnet.ru>.
9. Inker LA, Astor BC, Fox CH et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (5): 713–35.
10. Родина ТА, Мельников ЕС, Соколов АВ. и др. Определение эналаприла и его активного метаболита эналаприлата в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС при персонализации фармакотерапии больных артериальной гипертензией. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2015; 78 (10): 15–20.
[Rodina TA, Melnikov ES, Sokolov AV. i dr. Opredelenie enalaprilata i ego aktivnogo metabolita enalaprilata v plazme krovi metodom VEZhKb-MS/MS pri personalizatsii farmakoterapii bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Eksperim. i klin. farmakologiya*. 2015; 78 (10): 15–20 (in Russian).]

Marina V. Zhuravleva – D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Aleksei B. Prokofiev – D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Artem I. Dmitriev – Res. Officer, Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. E-mail: dmitriev-doc@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5101-454X>

Sergei A. Belkov – D. Sci. (Med.), Full Prof., Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>

Белков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>

Мельников Евгений Сергеевич – канд. фарм. наук, ассистент каф. фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

Родина Татьяна Александровна – канд. хим. наук, науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

Данько Андрей Андреевич – канд. мед. наук, науч. сотр. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2963-5312>

Sergei A. Belkov – D. Sci. (Med.), Full Prof., Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>

Evgenii S. Melnikov – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

Tatiana A. Rodina – Cand. Sci. (Chemical), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-3068>

Andrei A. Danko – Cand. Sci. (Med.), Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2963-5312>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Статины, печень и гепатотоксичность: доказательства против домыслов

М.Г. Бубнова¹, Л.Е. Парнес²

¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Аннотация

Цель. Осветить современные представления о переносимости и безопасности терапии статинами у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Материалы и методы. Рассмотрены данные 66 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1988–2019 гг.

Результаты. Общеизвестно, что статины – препараты 1-й линии терапии для лечения атерогенной дислипидемии. Одно из наиболее часто обсуждаемых побочных явлений статинов – это гепатотоксический эффект, ограничивающий их применение в клинической практике, особенно при назначении в режиме высоких доз и у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Механизм повышения активности печеночных трансаминаз неясен. Представлены результаты клинических и экспериментальных исследований, метаанализов, в которых обсуждаются возможности назначения статинов при разных хронических заболеваниях печени и эффекты их воздействия на биохимические параметры и гистологию печени. Рассматриваются перспективы применения в комплексе с терапией статинами комбинированного гепатопротектора у пациентов с хроническими заболеваниями печени (в первую очередь с неалкогольной жировой болезнью печени) для коррекции липидных нарушений, нормализации ферментов и функции печени, снижения сердечно-сосудистого риска.

Заключение. В целом статины имеют хороший профиль переносимости и могут рассматриваться к назначению у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Ключевые слова: статины, хронические заболевания печени, печеночная дисфункция, гепатопротекторы.

Для цитирования: Бубнова М.Г., Парнес Л.Е. Статины, печень и гепатотоксичность: доказательства против домыслов. *CardioСоматика*. 2019; 10 (3): 42–49. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190470

Review

Statins, liver, and hepatotoxicity: evidence against speculation

Marina G. Bubnova¹, Lev E. Parnes²

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Abstract

Aim. Highlight current understanding of the tolerability and safety of statin therapy in patients with chronic liver disease.

Materials and methods. The data of 66 scientific sources published in the Russian and foreign press in 1988–2019 are considered.

Results. It is generally accepted that statins are the drugs of the 1st line of therapy for the treatment of atherogenic dyslipidemia. One of the most commonly discussed side effects of statins is the hepatotoxic effect, which limits their use in clinical practice, especially when administered in high-dose regimen and in patients with chronic liver diseases. The mechanism of increased liver transaminase activity is unclear. Presents the results of clinical and experimental studies, meta-analyses, which discuss the possibility of prescribing statins in various chronic liver diseases and the effects of their effects on biochemical parameters and histology of the liver. Prospects for use in combination with statin therapy combined hepatoprotector in patients with chronic liver diseases (primarily with nonalcoholic fatty liver disease) for correcting lipid disorders, normalizing enzymes and liver function, reducing cardiovascular risk are considered.

Conclusion. In general, statins have a good tolerability profile and can be considered for administration in patients with chronic liver diseases.

Key words: statins, chronic liver diseases, hepatic dysfunction, hepatoprotectors.

For citation: Bubnova M.G., Parnes L.E. Statins, liver, and hepatotoxicity: evidence against speculation. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (3): 42–49. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190470

Статины широко применяются в клинической практике для лечения нарушений в системе транспорта холестерина (ХС) крови. Клиническая эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложне-

ний (ССО) и преждевременной смерти продемонстрирована в многочисленных крупных проспективных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Данные Cholesterol Treatment Trialists метаанализа (n=170 тыс., 26 РКИ) показали: при каждом

снижении уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л на терапии статинами относительный риск (ОР) развития всех случаев смертности уменьшается на 10%, основных коронарных событий – на 24%, инсульта – на 16% и смерти от ишемической болезни сердца – на 20% [1].

Существенный вклад в позитивный клинический эффект статинов вносят их многочисленные плеiotропные (дополнительные) свойства, проявляющиеся в виде улучшения функции эндотелия, стабилизации атеромы, противовоспалительного, иммуномодулирующего, антитромботического и антиокислительного действий [2–4]. Такая активность статинов связана с ингибированием синтеза промежуточных продуктов обмена мевалоновой кислоты – изопреновых производных, играющих важную роль в посттрансляционной модификации протеинов, вовлекаемых во внутриклеточные механизмы передачи сигналов и необходимых для роста и дифференциации клеток, экспрессии генов, гликозилирования белков и т.д. [5].

Статины в целом хорошо переносятся большинством пациентов [6, 7]. Среди побочных явлений (ПЯ) обычно выделяют: статинассоциированные мышечные симптомы, новые случаи развития сахарного диабета (СД), нейрокогнитивные нарушения, гепатотоксичность и другие явления (желудочно-кишечные, почечные). Механизмы развития этих ПЯ разные, и обусловлены прямыми клеточными и внеклеточными воздействиями статинов, генетическими факторами, метаболическими и иммунными влияниями, взаимодействием лекарств. В целом ПЯ статинов носят класс-эффект, зависят от дозы препарата, возраста пациента, пола, коморбидности и сопутствующей терапии.

Печень и регуляция баланса холестерина

Печени принадлежит ведущая роль в регуляции синтеза и метаболизма ХС, жирных кислот (ЖК) и глюкозы в организме человека, а значит, этот орган становится мишенью воздействия разных препаратов, включая гиполипидемические средства (статины и др.).

В печени происходят многочисленные процессы, влияющие на функционирование липид-транспортной системы крови: эстерификация и хранение эфиров ХС; образование триглицеридов (ТГ), фосфолипидов, липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов промежуточной плотности и ЛПНП; окисление ТГ и связывания свободных ЖК печеночным белком (hFABP), связывающим свободные ЖК; взаимодействие с липопротеидами локализованным на ее поверхности рецепторов к ЛПНП и ремнантам хиломикрон; синтез ключевых ферментов липидного транспорта – печеночной триглицеридлипазы и лецитин-холестеринацилтрансферазы; синтез предшественника – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) и его секреция во внеклеточное пространство; участие в обратном транспорте ХС из периферических клеток в печень через SR-B1-рецепторы; выведение окисленного ХС и его производных (желчных кислот) с желчью в кишечник для выведения из организма.

Статины и гепатотоксический эффект

Биомаркером повреждения клеток печени являются повышенные уровни трансаминаз в сыворотке крови – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), при этом повышение АЛТ рассматривается в качестве более специфического мар-

кера повреждения гепатоцитов, вследствие преимущественной его локализации в паренхиме печени [8]. Известно, что АЛТ – маркер изменения не только проницаемости мембран гепатоцитов, но и разрушения самих органелл печеночных клеток [9]. Если повышение АСТ превалирует над ростом АЛТ на терапии статинами, то, очевидно, имеется другой генез таких изменений трансаминаз [8, 9]. Повышение печеночных трансаминаз (чаще в первые 3–6 мес от начала терапии) – общепризнанное осложнение терапии статинами, рассматриваемое как класс-эффект [10].

Все статины исчезают через печень, но скорость печеночной экскреции статина напрямую зависит от степени его липофильности (более липофильные статины имеют большую скорость печеночной экскреции). Известно, что наиболее липофильные статины обладают хорошей способностью проникновения через клеточные мембраны и пассивно диффундируют как в гепатоциты, так и в клетки других тканей, тогда как гидрофильные статины в основном поступают в гепатоциты путем активного транспорта, и поэтому имеют более высокую гепатоселективность. Наибольшая гидрофильность и, следовательно, гепатоселективность характерны для розувастатина и правастатина. Метаанализ K. Dale и соавт. показал, что прием менее липофильных статинов в большей степени сопряжен с ростом трансаминаз крови: ОР повышения АЛТ составлял 3,54 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,83–6,85] у пациентов, получавших высокие дозы гидрофильных статинов против лечившихся низкими дозами, в противоположность этому не имелось разницы в риске повышения АЛТ между пациентами, принимавшими высокие или низкие дозы липофильных статинов (ОР 1,58; 95% ДИ 0,81–3,08) [11].

Установлен дозозависимый эффект в частоте повышения печеночных трансаминаз: 1% – при низких дозах, 2–3% – при средних и высоких [12]. Умеренное (<3 раз верхней границы нормы – ВГН) повышение печеночных трансаминаз отмечается у 0,5–2,0%, что не отличается от приема плацебо [12]. Такая гиперферментемия не имеет клинического значения при отсутствии повышения уровня билирубина или развития печеночной дисфункции [13]. Важно заметить, что повышение печеночных трансаминаз часто является транзиторным (кратковременным) и на фоне продолжения терапии обычно нормализуется. Не имеется связи между повышением трансаминаз и снижением ХС ЛПНП на терапии статинами [13].

Клиническое значение имеет повышение АЛТ выше 3 раз ВГН, сохраняющееся при двух последовательных измерениях, выполненных в короткий интервал времени (от нескольких дней до нескольких недель). На лекарственное повреждение печени на терапии статинами указывает одновременное повышение уровня трансаминаз в 3 и более раз ВГН и повышение общего билирубина в 2 раза ВГН при отсутствии других причин болезни печени (холестаза, гепатита, желчекаменной болезни) или использования сопутствующих препаратов, вызывающих подобное поражение органа [14]. В такой ситуации статины должны быть отменены, при этом прогноз после отмены статинов благоприятный и нормализация активности печеночных ферментов наблюдается в течение 2–4 нед.

Прогрессирующее повреждение печени с развитием печеночной недостаточности встречается очень редко – 2 случая и менее на 1 млн человеко-лет, а гипербилирубинемия – 1 случай на 100 тыс. человеко-лет. Сообщается о 75 случаях серьезных поврежде-

ний печени, включая трансплантацию печени (n=11) или смерть (n=37), из которых 30 были с высокой степенью вероятности обусловлены именно терапией статинами [12].

Механизм повышения уровня печеночных трансаминаз неясен. Считается, что это происходит в результате изменения липидных компонентов мембраны гепатоцитов, что увеличивает их проницаемости с последующей «утечкой» печеночных ферментов и проникновением в кровь [15]. Сообщается о возможности статинов снижать продукцию полноценных молекул селенопротеинов и глутатионпероксидазы, что при наличии дополнительного повреждающего фактора увеличивает чувствительность клеток печени к воздействию свободными радикалами и приводит к их повреждению [16]. Имеются данные о способности статинов провоцировать развитие аутоиммунного гепатита и вызывать дисбаланс в окислительно-восстановительных процессах, происходящих в митохондриях, что может способствовать развитию ПЯ со стороны печени [6].

Рутинный мониторинг ферментов печени на терапии статинами не подтвержден имеющимися данными и не рекомендуется асимптомным пациентам [17]. Оценить функцию печени необходимо при появлении симптомов гепатотоксичности – немотивированной утомляемости, слабости, отсутствия аппетита, абдоминальных болей, темной мочи или желтушных кожных покровов или склер.

Статины при заболеваниях печени

У пациентов с хроническими заболеваниями печени назначение статинов в течение длительного времени было ограничено из-за высокого риска повреждения печени. Хотя такие выводы чаще делались на бездоказательной основе. Выполненные к настоящему времени проспективные исследования и метаанализы демонстрируют возможность более активного назначения статинов пациентам с хроническими заболеваниями печени, особенно при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [18].

НАЖБП представляет патогенетически связанную группу поражений печени, включающую: жировую дистрофию печени (стеатоз); жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессии и исходом в цирроз печени) и НАСГ – как вторая стадия развития заболевания с переходом в ряде случаев в цирроз печени и рак печени [9]. Распространенность НАЖБП в мире оценивается в пределах от 6,3 до 33%, в среднем 20% среди взрослого населения [19]. Причины роста распространенности НАЖБП на современном этапе связывают с увеличением ожирения (до 75%) и СД (до 50%) [20].

В Rotterdam исследовании (n=2578) у лиц с избыточной массой тела прием статинов ассоциировался с низкой встречаемостью стеатоза печени [21]. Dallas Heart Study (n=2264) подтвердило эти данные и продемонстрировало, что прием статинов не связан с высоким риском развития стеатоза печени или повышения активности печеночных ферментов, даже у пациентов с диагностированным до включения НАЖБП [22]. Сообщается о том, что у пациентов с умеренным повышением АЛТ вследствие НАЖБП назначение статинов не ухудшает течение болезни [23]. Современные рекомендации в отношении ведения пациентов с НАЖБП/НАСГ высказывают позицию полезности приема статинов для лечения атерогенной дислипидемии (ДЛП) и профилактики ССО [20, 24].

Post-hoc анализ 3-летнего проспективного РКИ GREACE (The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) показал, что только 7 пациентов (<1%) из 880 страдающих НАЖБП на терапии статинами прекратили их прием из-за ПЯ, ассоциированного с поражением печени (ростом активности АЛТ/АСТ ≥ 3 раза ВГН) [25]. В подгруппе больных с исходно повышенными АЛТ, АСТ или γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) на фоне начатой терапии статинами отмечено снижение трансаминаз (они нормализовались у 89% больных) и значимое снижение ОР развития ССО на 68% ($p < 0,0001$) против 39% ($p = 0,0074$) у пациентов с нормальными значениями трансаминаз.

Другой Post-hoc анализ недавно завершеного исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) выявил у пациентов с НАЖБП и высоким риском развития фиброза печени (по Шкале оценки стадии фиброза при НАЖБП значение NAFLD fibrosis score $> 0,67$) более значимый эффект от большего снижения уровня ХС ЛПНП на комбинированной терапии симвастатина с эзетимибом, чем у таких же пациентов на монотерапии симвастатином: дополнительное снижение ОР первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин, основных коронарных событий или нефатального инсульта) в пользу комбинации составило 15%, любого инфаркта миокарда – 33%, вторичной конечной точки (смерти от коронарной болезни сердца, нефатального инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации ≥ 30 дней) – 24% [26]. В группе пациентов с низким риском развития фиброза печени (значение NAFLD fibrosis score $< 1,455$) достоверной разницы между монотерапией и комбинацией препаратов в снижении исследуемых событий выявлено не было.

Такие позитивные клинические различия на фоне гипополипидемической терапии у пациентов с печеночной дисфункцией можно объяснить усилением плейотропной (противовоспалительной) активности статина при увеличении его дозы (как в исследовании GREACE) или добавлении другого ХС-снижающего препарата (например, эзетимиба в исследовании IMPROVE-IT) на фоне более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП, что транслируется в заметное снижение сердечно-сосудистого риска. Доказательства пользы плейотропной активности эзетимиба в снижении количества циркулирующих воспалительных факторов – высокочувствительного С-реактивного белка и цитокинов у пациентов с НАЖБП или НАСГ были получены в нескольких исследованиях [27–29].

Влияние статинов на гистологию печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ оценивалось в ограниченном количестве исследований с включением малого числа больных. Так, проспективное неконтролируемое исследование розувастатина в дозе 10 мг в течение 12 мес у 20 пациентов с метаболическим синдромом и НАСГ, подтвержденным биопсией, показало достоверное снижение уровня печеночных трансаминаз и улучшения гистологической картины печени у 19 пациентов [30]. В другом открытом исследовании изучались эффективность и безопасность терапии питавастатином в дозе 2 мг в течение 12 мес для лечения ДЛП у 22 пациентов с НАЖБП [31]. На фоне приема питавастатина произошло снижение уровня АЛТ на 33,2% ($p < 0,01$) и ГГТ на 36,9% ($p < 0,05$), а также уменьшение степени выраженности стеатоза и активности заболевания по шкале NAS (используется для полуколичественной оценки тяжести течения и стадии НАЖБП) без прогрессирования фиброза, вос-

Специально разработан для защиты печени
и восстановления обменных процессов
у пациентов с фоновой патологией
сосудов или ее риском.

Эслидин®

гепатопротектор
с уникальным составом¹

Эссенциальные
фосфолипиды

300 мг

+

Метионин
(незаменимая
аминокислота)

100 мг

Эслидин® — комплексное действие:

- восстанавливает структуру и функции печени
- усиливает дезинтоксигирующую функцию печени
- снижает уровень холестерина в 2,5 раза активнее, чем препараты эссенциальных фосфолипидов без метионина²
- уменьшает отложение нейтрального жира в печени



Без рецепта!

¹Инструкция по медицинскому применению препарата «Эслидин» по состоянию на ноябрь 2016 года.

²Вялов С.С. «Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени». «Кардиосоматика», том 2, №3, 2011.

STADA

www.stada.ru

АО «НИЖФАРМ», 603950, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Салганская, 7
Тел: +7 831 278 88 08, факс: +7 831 430 72 13
e-mail: med@stada.ru, www.stada.ru

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

РУ- ЛСР-001048/08-26.02.2008
Дата оформления РУ-08.09.2009
Дата выпуска рекламы – сентябрь, 2019 г.

паления и дистрофии (по данным биопсии). В нескольких исследованиях у пациентов с НАЖБП и ДЛП улучшение гистологии печени и нормализация уровня АЛТ было выявлено через 6 или 12 мес приема аторвастатина в разных дозах (10–80 мг) [32, 33].

Статины могут назначаться при умеренном повышении уровня трансаминаз (до 3 раз ВГН), хронических заболеваниях печени (НАЖБП, НАСГ и др.), компенсированном циррозе. Данные метаанализа R. Kim и соавт. у пациентов ($n > 120$ тыс.) с хроническим заболеванием печени свидетельствуют о связи статинотерапии с уменьшением активности печеночных трансаминаз, выраженности стеатоза и степени внутривисцерального (лобулярного) воспаления, а также о низком риске развития фиброза печени, декомпенсации цирроза и общей смертности [34]. Антифибротический эффект статинов, очевидно, реализуемый через их плеiotропную активность, подтверждается данными экспериментальных исследований [35]. Для получения достаточных доказательств эффективности гипополипидемической терапии при хронических заболеваниях печени и ее благоприятного воздействия на гистологическую картину печени необходимо выполнить крупные проспективные РКИ.

Отмечается рост количества научных сообщений о способности статинов уменьшать поргальную гипертензию у пациентов с циррозом печени [36]. Среди обсуждаемых механизмов – это воздействие на метаболизм оксида азота и, как следствие, улучшение печеночной перфузии, а также уменьшение градиента давления в печеночной вене.

В целом выполнено очень малое количество РКИ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Сообщается, что у таких пациентов на терапии статинами частота легких и умеренных изменений печеночных ферментов почти в 2 раза выше, чем у не получавших статины, но частота тяжелых нарушений ниже в 5,5 раза [7]. В то же время имеются другие сообщения, указывающие на одинаковую встречаемость печеночной дисфункции разной степени тяжести на терапии статинами и частоту их отмены из-за гепатотоксичности у больных с выявленными антителами к вирусному гепатиту С и без них, а также на возможность статинов снижать риск прогрессирования фиброза при хроническом гепатите С [37]. Опубликованы научные данные о возможности статинов не только ингибировать репликацию вирусного гепатита С и улучшать ответ на терапию при его лечении, но и снижать риск смерти этих пациентов от ССО с минимальным влиянием на лабораторные тесты [38, 39].

Число исследований, оценивающих пользу от приема статинов у лиц с гепатитом В, лимитировано в еще большей степени. По данным регистра пациентов с хроническим гепатитом В ($n = 6543$) в Тайване, прием статинов приводил к снижению заболеваемости циррозом печени и предупреждению его декомпенсации при сравнении с лицами, не получавшими статины [40]. Есть данные о снижении риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и двукратном увеличении выживаемости при ней на терапии статинами [41].

Итак, анализ результатов исследований и баз данных у пациентов с хроническими заболеваниями печени позволяет заключить, что статины переносятся хорошо и не являются причиной прогрессирования болезни печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ или хроническим вирусным гепатитом С. В связи с этим у пациентов со стабильной хронической болезнью печени и

нормальными или слегка повышенными уровнями трансаминаз (до 2 раз ВГН) можно рассматривать назначение статинов при атерогенной ДЛП и высоком 10-летнем сердечно-сосудистом риске [23, 42]. Абсолютным противопоказанием к назначению статинов являются активные заболевания (процессы) печени и декомпенсированный цирроз печени.

Перспективы повышения потенциала безопасности статинов

В настоящее время расширяется круг пациентов для назначения статинов в первичной профилактике и завершен переход к высокоинтенсивной гипополипидемической терапии с целью достижения низких целевых уровней ХС ЛПНП во вторичной профилактике у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска. Однако наличие хронических заболеваний печени может ограничивать проведение адекватной гипополипидемической терапии, что ведет к повышению риска развития ССО у данной категории пациентов.

Например, до 30% пациентов с НАЖБП не получают терапию статинами из-за опасения развития гепатотоксического эффекта даже при наличии у них атерогенной ДЛП и высокого сердечно-сосудистого риска [43–45]. Исследование в реальной клинической практике, проводимое в США, выявило, что из 937 врачей общей практики только около 50% заявили о выписке статинов пациенту с уровнем АЛТ, превышающим ВГН в 1,5 раза, и при наличии заболеваний печени у 40% пациентов статины сразу будут отменены [46]. Результаты двух других ретроспективных исследований применения статинов у больных НАЖБП позволили авторам сделать выводы, что значительная часть пациентов, нуждающихся в приеме статинов, имеют исходно повышенные уровни маркеров цитолиза или холестаза, но, поскольку статины не ухудшают состояния печени, врачи не должны воздерживаться от назначения статинов лишь на основании бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов [47, 48].

Возможный путь выхода из непростой клинической ситуации при назначении статинов пациентам с «проблемной печенью» – это их применение в комплексе с гепатопротекторной терапией. Среди препаратов этой группы может быть рассмотрен комбинированный гепатопротектор – препарат Эслидин[®], состоящий из эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в дозе 300 мг и метионина в дозе 100 мг. Данный препарат может быть рекомендован при относительно часто встречающейся в клинической практике патологии – НАЖБП [49].

Известно, что ЭФЛ способны восстанавливать целостность структуры и функцию клеточных мембран гепатоцитов, оказывать антиоксидантное и противовоспалительное действия, улучшать реологические свойства крови и вызывать гипополипидемический эффект умеренной выраженности, но с многосторонними проявлениями в виде снижения концентрации ХС ЛПНП, ТГ и повышения уровня ХС липопротеидов высокой плотности. ЭФЛ могут предупреждать трансформацию звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие, повышать активность коллагеназы и разрушение коллагена, что тормозит фиброгенез (развитие и прогрессирование фиброза печени) [50].

У больных НАЖБП прием ЭФЛ ведет к уменьшению выраженности стеатоза печени (по данным ультразвукового исследования) и снижению уровня активности сывороточных трансаминаз. Подтверждение

благоприятного эффекта пероральной лекарственной формы ЭФЛ (в дозе 1800 мг/сут, по 2 капсулы 3 раза в день) в виде улучшения гистологической картины печени и ее экоструктуры, снижения активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ) при 6-месячном лечении НАЖБП у пациентов с СД было получено в ряде РКИ [51–54].

Исследование, выполненное В.Т. Ивашкиным и соавт., показало, что 3-месячный курс лечения комбинированным препаратом Эслидин® улучшает самочувствие пациентов с установленным диагнозом НАЖБП: уменьшает выраженность болей и тяжести в правом подреберье, активность сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза (АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина), снижает уровни липидов крови (общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП) [55].

Действие ЭФЛ в улучшении функционального состояния клеток печени может усиливаться при их комбинации с метионином. Метионин – незаменимая аминокислота, вовлекаемая в реакцию метилирования и необходимая как для синтеза липотропного вещества – холина, так и синтеза глутатиона – природного антиоксиданта, повышающего устойчивость гепатоцитов к повреждающему воздействию свободных радикалов [56]. Недостаток метионина и холина ведет к жировой дистрофии печени вследствие накопления в ней липидов через механизм блокирования секреции печеночных липопротеидов очень низкой плотности и ингибирования β -окисления ЖК в митохондриях [57]. Дефицит метионина повышает способность ЛПНП к окислению, в результате чего формируются окисленные формы ЛПНП, участвующие в образовании пенистых клеток и атерогенезе [58]. Недавно установлено, что недостаток метионина может быть связан с увеличением экспрессии PCSK9, вовлекаемой в деградацию печеночных и внепеченочных рецепторов к ЛПНП, что повышает концентрацию ХС ЛПНП в крови [59].

Предпринимаются попытки оценки связи концентрации метионина с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). С одной стороны, есть исследования, подтверждающие связь дефицита метионина с ССЗ и венозным тромбозом, а, с другой стороны, таковая ассоциация считается сомнительной. В исследовании I. Dhar и соавт. (2018 г.) у 4156 пациентов со стабильной стенокардией, получавших гиполипидемическую терапию, была обнаружена отрицательная корреляция содержания метионина в крови с возрастом, уровнями общего ХС, ХС ЛПНП и аполипопротеина В [59]. Наблюдение в течение 7,5 года за этими пациентами выявило повышение риска развития инфаркта миокарда при дефиците метионина в плазме крови у пациентов с высокими уровнями атерогенных липидов и у лиц с низким сердечно-сосудистым риском.

В нашем открытом сравнительном РКИ изучались разные (гиполипидемические, антиатерогенные, метаболические, гепатопротективные) эффекты 12-недельной терапии комбинированным препаратом Эслидин® (по 2 капсулы 3 раза в день, суточная доза 1800 мг) в комплексе с терапией аторвастатином (в суточной дозе 20 мг) у больных (n=60) СД 2-го типа (СД 2) и ССЗ, имеющих ДЛП, абдоминальное ожирение и НАЖБП, с целью оптимизации их лечения в ежедневной клинической практике [60, 61]. Известно, что НАЖБП наблюдается примерно у 50–75% пациентов с СД 2, а при сочетании СД 2 с ожирением – у 100% [62]. При циррозе печени (конечной стадии НАЖБП) преобладание СД 2 составляло до 57% [63].

По данным выполненного исследования, через 12 нед приема аторвастатина с Эслидином имелось достоверно более выраженное снижение атерогенных липидов крови, чем на монотерапии аторвастатином: ХС ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией на 54,6% против 46,9% соответственно ($p<0,05$) и ТГ у пациентов с гипертриглицеридемией на 47,2% против 36,2% соответственно ($p<0,05$). Если на монотерапии аторвастатином активность АЛТ повышалась (на 47%, $p<0,05$), то на комбинации аторвастатина с Эслидином она не изменялась, также происходило снижение активности ГГТ (на 25,8%, $p<0,05$), концентрации общего билирубина (на 29,3%, $p<0,01$) и желчных кислот (на 22,4%, $p<0,05$); на монотерапии аторвастатином перечисленные показатели не изменялись. Среди других благоприятных сдвигов на комбинации аторвастатина с Эслидином против монотерапии аторвастатином отмечалось достоверное снижение окислительной активности крови (на 30,1%, $p<0,05$) и уровня глюкозы крови (на 15,7%, $p<0,001$), более выраженное снижение концентрации маркера воспаления высокочувствительного С-реактивного белка (на 72,7% против 42,5% соответственно, $p<0,05$) и повышение концентрации конечных метаболитов оксида азота, особенно у пациентов с исходной гипертриглицеридемией (на 49,2% против 32,7%, $p<0,05$) и гипоальфахолестеринемией (на 59,6% против 30,1%, $p<0,01$). Следует отметить, что снижение гликемии, произошедшее при добавлении препарата Эслидин® к аторвастатину, напрямую было связано с уменьшением активности печеночных ферментов (ГГТ, АЛТ и АСТ).

Итак, присоединение к терапии статином комбинированного гепатопротектора – препарата Эслидин® у больных СД 2 с ССЗ, ДЛП и НАЖБП обеспечило благоприятные антиатерогенные (гиполипидемическое, противовоспалительное, вазопроTECTивное и антиоксидативное) и метаболические (гипогликемическое) действия на фоне улучшения показателей функциональной активности печени (через подавление активности синдрома цитолиза – активности АЛТ и синдрома холестаза – активности ГГТ).

Заключение

Научные исследования последних лет демонстрируют строгую связь ССЗ и атерогенеза со степенью поражения печени и повышением печеночных ферментов, являющихся суррогатными маркерами воспаления печени [64–67]. Результаты метаанализов и исследований, накопленных к настоящему времени, свидетельствуют о хорошей переносимости статинов, в том числе у отдельных групп пациентов с хроническими заболеваниями печени. Сообщается о благоприятном эффекте в отношении коррекции атерогенной ДЛП, нормализации печеночной функции и снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническими заболеваниями печени (НАЖБП, НАСГ и др.). В качестве одного из путей расширения возможностей применения адекватной гиполипидемической терапии (статинов) у пациентов с хроническими заболеваниями печени для достижения ее клинического успеха может быть назначение статинов (и других препаратов) в комплексе с комбинированным гепатопротектором.

Конфликт интересов: при поддержке компании ООО «ШТАДА Маркетинг».

Conflict of interests:

Литература/References

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
2. Аронов ДМ, Бубнова МГ. Плеiotропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть 1. *CardioСоматика*. 2012; 3 (3): 55–64. [Aronov D.M., Bubnova M.G. Pleiotropic effects of statins on the modern stage of their study (focus on atorvastatin). Part 1. *Cardiosomatics*. 2012; 3 (3): 55–64. (in Russian)]
3. Аронов ДМ. Каскад терапевтических эффектов статинов. *Кардиология*. 2004; 10: 85–94. [Aronov D.M. Kaskad terapeuticheskikh effektiv statinov. *Kardiologiya*. 2004; 10: 85–94. (in Russian)]
4. Tandon V, Bano G, Khajuria V et al. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Pharmacol* 2005; 37: 77–85.
5. Bubaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem* 2007; 40: 575–84. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.
6. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circ Res* 2019; 124: 328–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118312782
7. Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al. Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: e00–e00. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073
8. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (4): 349–56.
9. Лазебник ЛБ, Звенигородская ЛА, Самсонова НГ. и др. Питолитидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *CardioСоматика*. 2010; 1: 38–45. [Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA, Samsonova N.G. et al. Gipolipidemicheskaia terapiia u bol'nykh s nealkogol'noi zhirovoi bolezniu pecheni *Cardiosomatics*. 2010; 1: 38–45. (in Russian)]
10. Thapar M, Russo M, Bonkovsky HL. Statins and liver injury. *J Gastroenterology and Hepatology* 2013; 9 (9): 605–6.
11. Dale KM, White CM, Hemyan NN et al. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med* 2007; 120: 706–12.
12. Mach F, Ray KK, Wiklund O et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39: 2526–39. DOI:10.1093/eurheartj/ehy182
13. Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharmacy and Bioallied Sciences* 2016; 8 (1): 23–8.
14. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int* 2017; 37: 173–8. DOI: 10.1111/liv.13308
15. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Totb PP et al. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Arch Med Sci* 2016; 12: 645–58. DOI: 10.5114/aoms.2016.59938
16. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10 (1): 11–28.
17. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
18. Magan-Fernandez A, Rizzo M, Montalto G, Marchesini G. Statins in liver disease: not only prevention of cardiovascular events. *Expt Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; DOI: 10.1080/17474124.2018.1477588
19. Youmossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15 (1): 11–20.
20. Chalasani N, Youmossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 811–26. DOI: 10.1038/ajg.2012.128
21. De Keyser CE, Koehler EM, Schouten JN et al. Statin therapy is associated with a reduced risk of non-alcoholic fatty liver in overweight individuals. *Digestive and liver disease*. *Liver* 2014; 46: 720–25.
22. Brouning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas heart study. *Hepatology* 2006; 44: 466–71.
23. Pastori D, Polimeni L, Baratta F et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 4–11.
24. L. European association for the study of the, D. European association for the study of, O. European association for the study of, EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402.
25. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. for the GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–22.
26. Simon TG, Corey KE, Cannon CP et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol* 2018; 270: 245–52.
27. Takeshita Y, Takamura T, Honda M et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57: 878–90.
28. Loomba R, Sirlin CB, Ang B et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015; 61: 1239–50.
29. Chan DC, Watts GF, Gan SK et al. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care* 2010; 33: 1134–9.
30. Kargiotis K, Athyros VG, Gioulema O et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7860–8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7860
31. Hyogo H, Ikegami T, Tokusbigi K et al. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: an open-label, pilot study. *Hepato Res* 2011; 41: 1057–65.
32. Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S et al. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol* 2010; 45: 750–7. DOI: 10.1007/s00535-010-0203-y
33. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA et al. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643–7.
34. Kim RG, Loomba R, Prokop IJ, Singh S. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1521–30.
35. Nascimbeni F, Pellegrini E, Lugari S et al. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes. *Atherosclerosis* 2019; 284: 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.028>
36. Bisbnu S, Abammed SM, Sarkar A et al. Effects of atorvastatin on portal hemodynamics and clinical outcomes in patients with cirrhosis with portal hypertension: a proof of concept study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 54–9.
37. Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2015; 62: 18–23. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.013
38. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins are associated with a decreased risk of decompensation and death in veterans with hepatitis C-related compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 430–40. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.007
39. Ambrosino P, Lupoli R, Di Mirno A et al. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 221: 746–754. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.337

40. Huang YW, Lee CL, Yang SS et al. Statins reduce the risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients: a nationwide cohort study [published correction appears in *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 447]. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 976–85. DOI: 10.1038/ajg.2016.179
41. Tsan Y-T, Lee Ch-Hg, Wang J-D et al. Statins and the Risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 623–30.
42. Motamed N et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 31–8.
43. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L et al. Under-prescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2017; 27: 161–7.
44. Blais P, Lin M, Kramer JR et al. Statins are underutilized in patients with nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1714–20.
45. Labenz C, Huber Y, Kalliga E et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1109–16.
46. Rzhouq FS, Volk ML, Hatoum HH et al. Hepatotoxicity fears contribute to under-utilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010; 340: 89–93.
47. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47 (1): 135–41.
48. Kiderman A, Ben-Dov IZ, Glikberg F, Ackerman Z. Declining frequency of liver enzyme abnormalities with statins: experience from general practice in Jerusalem. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20 (10): 1002–5.
49. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2016; 2: 24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogolnoi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obschestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii*. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2016; 2: 24–42 (in Russian)]
50. Журавлева М.В. Применение Эслюдина у больных сахарным диабетом типа 2. *Cardiosomatics*. 2011; 2: 75–81. [Zburavleva M.V. *Primenenie Eslidina u bol'nykh sakharным diabetom tipa 2*. *Cardiosomatics*. 2011; 2: 75–81. (in Russian)]
51. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E et al. Randomised placebo-controlled double-blind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Clin Dig* 1988; 17 (1): 61–5.
52. Sas E, Grinevich V, Efimov O et al. Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatol* 2013; 58: S549.
53. Un C, Zheng X, Tan Z et al. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Focus* 2008; 23 (17): 1272–3.
54. Yin Kong. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Qilu* 2000; 15: 277–8.
55. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Широкова Е.Н., Морозова М.А. Опыт применения препарата Эслюдин у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with EslidinR, «GOLD»). *PMJ* 2015; 21: 1272–7.
- [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Shirokova E.N., Morozova M.A. *Opyt primeneniia preparata Eslidin u patsientov s nealkogolnoi zhirovoi bolezni'u pecheni v praktike vracha ambulatornogo zvena (Global Observation of Liver Disease treatment with EslidinR, "GOLD")*. *RMZh*. 2015; 21: 1272–7 (in Russian)]
56. Finkelstein JD, Martin JJ. Methionine metabolism in mammals. Distribution of homocysteine between competing pathways. *J Biol Chem* 1984; 259: 9508–13.
57. Fernandez A, Matias N, Martinez L et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J Biol Chem* 2010; 285: 18528–36.
58. Moundras C, Rémésy C, Levrat MA, Demigné C. Methionine deficiency in rats fed soy protein induces hypercholesterolemia and potentiates lipoprotein susceptibility to peroxidation. *Metabolism* 1995; 44: 1146–52.
59. Dhar I, Lysne V, Seifert R et al. Plasma methionine and risk of acute myocardial infarction: Effect modification by established risk factors. *Atherosclerosis* 2018; 272: 175–81. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.038>
60. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Евдаков В.А. Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне терапии аторвастатином у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I). *Cardiosomatics*. 2012; 3 (3): 82–93. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Evdakov V.A. *Gipolipidemicheskaya i gepatoprotektoinaia effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii essentsial'nykh fosfolipidov s metioninom na fone terapii atorvastatinom u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami i sakharным diabetom 2 tipa, stradaiushchikh giperlipidemiei (issledovanie OLIMP, chast' I)*. *Cardiosomatics*. 2012; 3 (3): 82–93 (in Russian)]
61. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Евдаков В.А., Выгодина В.А. Влияние аторвастатина при монотерапии и в комбинации с эссенциальными фосфолипидами на показатели углеводного обмена, функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть II). *Cardiosomatics*. 2012; 3 (4): 28–37. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Evdakov V.A., Vygodina V.A. *Vlianie atorvastatina pri monoterapii i v kombinatsii s essentsial'nyimi fosfolipidami na pokazateli uglevodnogo obmena, funktsiiu endoteliiia i markery vospaleniia u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami i sakharным diabetom 2 tipa v sobetanii s giperlipidemiei (issledovanie OLIMP, chast' II)*. *Cardiosomatics*. 2012; 3 (4): 28–37 (in Russian)]
62. Youmossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15 (1): 11–20.
63. Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 24–7.
64. Biddinger SB, Hernandez-Onj A, Rask-Madsen C et al. Hepatic insulin resistance to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7: 125–34.
65. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006; 43: 1145–51.
66. Lee D-H, Silventoinen K, Hu G et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28 838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006; 27: 2170–6.

Информация об авторах / Information about the authors

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБОУ НМИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-5942>

Парнес Лев Евгеньевич – врач отделения сердечно-сосудистой патологии ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича»

Marina G. Bubnova – D. Sci. (Med.), Full Prof., National Medical Research Center for Preventive Medicine. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-5942>

Lev E. Parnes – Endovascular Surgeon, Zhadkevich city clinical hospital, Moscow

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий

Н.В. Орлова[✉], Ю.Н. Федулаев

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]vrach315@yandex.ru

Аннотация

Фибрилляция предсердий является ведущей причиной инвалидизации и смертности населения от инсульта. Несмотря на прилагаемые медицинским сообществом усилия, направленные на снижение заболеваемости инсультом, распространенность заболевания сохраняется высокой. Доказанной эффективной тактикой профилактики инсульта является применение антикоагулянтной терапии. В то же время отмечаются недостаточная приверженность пациентов лечению, самостоятельная отмена препарата или несоблюдение схем приема препаратов, недостаточный контроль международного нормализованного отношения в случае назначения варфарина, несоблюдение рекомендаций врача по коррекции факторов риска фибрилляции предсердий. Разработанная авторами Школа здоровья пациентов с фибрилляцией предсердий направлена на решение вопросов профилактики заболевания и его последствий. Проведение школ здоровья, как правило, не требует значимых финансовых затрат и в то же время является эффективным механизмом профилактики. Образовательный цикл для пациентов с фибрилляцией предсердий состоит из 6 занятий. В тематический план занятий включены: понятие о фибрилляции предсердий, распространенность, актуальность, факторы риска заболевания и его обострений, классификация фибрилляции предсердий, клинические проявления, диагностика, осложнения фибрилляции предсердий, контроль ритма и антикоагулянтная терапия у больных с фибрилляцией предсердий. Информационный блок адаптирован для пациентов, предложены темы для отработки практических навыков.

Ключевые слова: школа здоровья, фибрилляция предсердий, пароксизм, инсульт, профилактика, антикоагулянты.

Для цитирования: Орлова Н.В., Федулаев Ю.Н. Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиосоматика*. 2019; 10 (3): 50–59. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190392

Best Practice

Health school for patients with atrial fibrillation

Natalia V. Orlova[✉], Iurii N. Fedulaev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]vrach315@yandex.ru

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the leading cause of disability and death from stroke. Despite efforts of the medical community to reduce the incidence of stroke, the disease prevalence remains high. Evidence-based effective tactics for preventing stroke is the use of anticoagulant therapy. At the same time, there is insufficient treatment compliance, self-withdrawal of the drug or failure to comply with a medication regimen, insufficient control of the international normalized ratio when prescribing warfarin, as well as non-compliance with doctor's recommendations for a correction of risk factors for AF. Health school for patients with atrial fibrillation which has been elaborated by the authors, is aimed to solve issues of prevention of the disease and its consequences. Conducting health schools does not usually require significant financial costs but at the same time it is an effective prevention mechanism. The educational cycle for patients with AF consists of 6 lessons. The lesson thematic schedule includes: a concept of AF, the disease prevalence and relevance, risk factors for the disease and its exacerbations, classification of AF, its clinical manifestations, diagnosis, complications, rhythm control and anticoagulant therapy in patients with AF. Information is adapted for patients; themes for training of practical skills are proposed.

Key words: health school, atrial fibrillation, paroxysm, stroke, prevention, anticoagulants.

For citation: Orlova N.V., Fedulaev Iu.N. Health school for patients with atrial fibrillation. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (3): 50–59. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190392

В XXI в. значительно возросла актуальность проблемы инвалидизации и смертности населения от инсульта. В качестве ведущей причины ишемического инсульта выступает фибрилляция предсердий (ФП). Медицинским сообществом прилагаются значительные усилия, направленные на снижение заболеваемости инсультом. В 2016 г. Европейским обществом кардиологов предложена новая версия Рекомендаций по диагностике и лечению ФП. Однако, несмотря на разработку доказанной эффективной тактики профилактики инсульта с применением антикоагулянтной терапии и появлением прямых пероральных антикоагулянтов (ППАКГ), значимого снижения частоты кардиоэмболических ин-

сультов не отмечается. Значимой социально-экономической проблемой являются последствия перенесенного инсульта, которые часто приводят к утрате трудоспособности и инвалидизации. Во многих странах борьба с инсультом является одним из приоритетных направлений развития здравоохранения. В Российской Федерации (РФ) для улучшения оказания медицинской помощи больным с инсультом создаются сосудистые центры. Для профилактики у больных с ФП организуются кабинеты по подбору антикоагулянтной терапии, применение которой более чем в 2 раза снижает риск развития инсульта. В то же время в профилактике заболеваний значимую роль играет информированность пациента о своем

заболевании и его приверженность рекомендациям врача – ориентированность на здоровый образ жизни, отказ от вредных привычек, выполнение лечебных мероприятий. При ФП для пациента важными факторами являются приверженность терапии антикоагулянтами, регулярный контроль международного нормализованного отношения (МНО) при терапии варфарином, знание осложнений применения антикоагулянтов, алгоритм действий при пароксизме ФП. В РФ с успехом проводятся школы здоровья для пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД), ожирением и др. Проведение школ здоровья, как правило, не требует значимых финансовых затрат, но в то же время является эффективным механизмом профилактики. Учитывая значимую актуальность ФП, нами разработан цикл занятий для пациентов, который в первую очередь направлен на решение вопросов профилактики заболевания и его последствий.

Образовательный цикл для пациентов с ФП состоит из 6 занятий. Рекомендуются занятия продолжительностью 60 мин, которые должны включать вводную часть – 5 мин (краткий опрос об уровне информированности обсуждаемой проблемы или степень усвоения материалов предыдущего занятия); информационную часть – 30 мин; активную (практическую) часть – 20 мин; заключительную часть (подведение итогов, ответы на вопросы) – 5 мин. Рекомендуется в информационной части использовать доступный адаптированный для пациентов материал, а также избегать специальных медицинских терминов. Для улучшения восприятия пациентами представляемого учебного материала рекомендуется оснастить проведение занятий проектором, презентацией со схемами, рисунками с изображением сердца и его проводящих путей, макетом сердца, секундомером, образцами дневников самоконтроля. Рекомендуемая целевая аудитория – пациенты с ФП. Местом проведения могут быть как поликлиника для амбулаторных пациентов, так и стационар – для госпитализированных больных.

Тема занятия №1: «Понятие о фибрилляции предсердий, распространенность, актуальность»

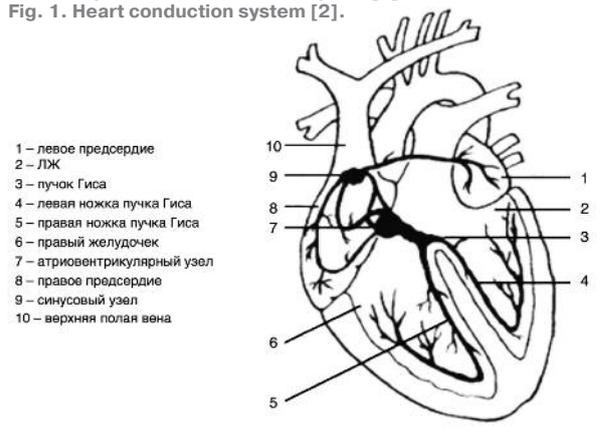
Цель занятия – повышение информированности пациентов с ФП о заболевании, выработка у пациентов умений и навыков по самоконтролю за состоянием здоровья. По окончании занятия пациент должен знать определение ФП, распространенность ФП, должен уметь определить пульс на периферической артерии, оценить частоту и ритмичность пульса, заполнять дневник самоконтроля.

Информационная часть

ФП – несогласованное возбуждение отдельных волокон сердца (предсердий), которое приводит к неправильному и, как правило, частому ритму сердца (желудочков).

ФП одно из самых частых нарушений сердечного ритма, встречающееся у 1–2% населения и составляет 40% от всех аритмий. Число страдающих ФП в мире приближается к 8 млн пациентов. Несмотря на значимое изменение в подходах к лечению и создание новых групп препаратов, применяемых в терапии данного заболевания, ФП остается ведущей причиной инсульта, СН, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в мире.

Рис. 1. Проводящая система сердца [2].
Fig. 1. Heart conduction system [2].



С ФП связано высокое число инвалидизаций и летальных исходов. С каждым годом возрастает число госпитализаций, обусловленных этим заболеванием. По данным Фрамингемского исследования с возрастом частота ФП увеличивается, среди пациентов старше 80 лет ею страдают 8–10%. Мужчины болеют ФП в 1,7 раза чаще женщин. У женщин она развивается в более позднем возрасте, и они более чувствительны к симптомам, обусловленным ФП. При наличии факторов риска у женщин вероятность развития инсульта выше, чем у мужчин. ФП является каждой 5-й причиной инсульта. Доказано, что применение антикоагулянтной терапии при ФП могло бы более чем в 2 раза снизить распространенность инсультов и обусловленных им последствий – инвалидизацию и смертность. ФП является значимо экономической нагрузкой на государственный бюджет. В Великобритании на нее приходится 1% общих затрат на здравоохранение. В отсутствие программ профилактики ФП и ее осложнений финансовые расходы еще больше увеличатся [1]. Сказанное обосновывает необходимость контроля и профилактики ФП.

Рассмотрим механизм формирования сердечного ритма в норме и при ФП. Сокращение сердца происходит под управлением синусового узла, который расположен в стенке правого предсердия и является естественным водителем ритма (рис. 1). В синусовом узле с определенной частотой генерируются синусовые электрические импульсы возбуждения. Далее эти импульсы передаются на правое и левое предсердия по проводящим путям. Под действием этих импульсов происходит сокращение обоих предсердий. Затем импульсы передаются в атриовентрикулярный узел, расположенный на границе предсердий и желудочков. Из атриовентрикулярного узла через левую и правую ножки пучка Гиса сигнал проходит к правому и левому желудочкам (ЛЖ) сердца, вызывая их сокращение. Правильная частота генерируемых импульсов и функционирование путей передачи сигнала обуславливает ритмичное и согласованное сокращение сердца. Правильный ритм сердца называют синусовым. Частота импульсов регулируется центральной нервной системой. При физической нагрузке частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается, доходя до 150 уд/мин, что обусловлено повышением потребности организма в кислороде. В период сна и покоя происходит замедление сердечных сокращений до 50 уд/мин. Пульсовая волна формируется при изгнании крови из сердца в аорту и далее распространяется по артериям. Определение пульсовой волны на сонной артерии на шею, на запястье или на

Таблица 1. Дневник самоконтроля пульса и АД Table 1. Diary of self-monitoring of pulse and blood pressure	
Дата, время измерения	
Частота пульса	
Ритмичность пульса	
Цифры АД	
Наличие жалоб	
Наличие приступа, с чем связан	
Длительность приступа	
Чем купирован приступ	
Самочувствие после восстановления ритма	

других периферических артериях является пульсом. При определении пульса учитывают его частоту и ритмичность.

При ФП происходят хаотичные возбуждения и сокращения волокон отдельных участков миокарда предсердий, поэтому предсердия сокращаются неритмично – фибриллируют. От предсердий импульсы также неритмично передаются к желудочкам, обуславливая их аритмичное сокращение. Если промежуток между сокращениями короткий, то на периферических артериях фиксируются не все сокращения сердца. Разница между числом сердечных сокращений и частотой определяемого пульса получила название «дефицит пульса». При ФП также часто наблюдается учащение пульса – тахикардия.

Подсчет частоты пульса проводят в течение 1 мин или в течение 30 с и умножают на 2. При аритмичном пульсе может понадобиться увеличение времени для подсчета. В норме частота пульса совпадает с ЧСС, которую можно подсчитать при аускультации. При аритмиях часто возникает дефицит пульса. Аритмичные сокращения можно зафиксировать как аускультативно, так и при оценке пульса.

На активной части занятия проводится обучение пациентов, как правильно измерять пульс на сонной артерии шеи и на лучевой артерии. Проводятся подсчет частоты пульса под контролем врача, исправление ошибок. Осуществляется самостоятельное определение пациентом своего пульса и оценка его характеристик (аритмия, брадикардия – менее 60 уд/мин, нормосистолия, тахикардия – более 90 уд/мин, есть варианты, когда бради- и тахисистолические варианты чередуются).

Проводится обучение пациента заполнению дневника самоконтроля пульса на примере образца дневника – отмечаются дата измерения, время измерения, частота пульса, его ритмичность (табл. 1), заполнение дневника при приступе аритмии (отмечаются дата измерения, время измерения, частота пульса, его ритмичность, условия и причины возникновения аритмии) [3].

Тема занятия №2: «Причины фибрилляции предсердий, факторы риска заболевания и его обострений»

Цель занятия – формирование у пациентов практических навыков по анализу причин и факторов, влияющих на здоровье; обучение пациентов составлению плана здорового образа жизни; повышение приверженности пациентов лечению основного (причинного) заболевания и ФП. По окончании занятия пациент должен знать факторы риска ФП и причины развития пароксизмов ФП. Он должен иметь мотивацию на отказ от вредных привычек, приверженность здоровому образу жизни, лечению

основного заболевания, приведшего к ФП. По окончании занятия пациент должен уметь провести самоанализ факторов, влияющих на течение заболевания, составить индивидуальную программу, направленную на отказ от вредных привычек и здоровый образ жизни с указанием целевых показателей, сроков и промежуточного контроля выполнения программы (физическая активность, отказ от курения, снижение массы тела, диета, направленная на нормализацию липидного обмена и гликемического профиля), лечение основного заболевания.

Информационная часть

На занятии рассматриваются заболевания, являющиеся причиной развития нарушений ритма сердца, факторы риска пароксизмов ФП или ухудшения состояния при постоянной форме ФП.

Причинами ФП могут быть как заболевания сердца, так и другие заболевания. Помимо приобретенных заболеваний, предрасполагающих к развитию ФП, в последнее время получено много информации о роли наследственного фактора. В молодом возрасте часто встречаются ФП, обусловленные кардиомиопатиями или каналопатиями, которые являются следствием врожденных патологических мутаций. Данные состояния ассоциированы с высоким риском внезапной смерти. Выявлен ряд полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития нарушенного ритма, включая ФП, с развитием кардиомиопатий, коагулопатий и с риском кардиоэмболического инсульта. Важным показателем готовности предсердия (преимущественно левого) к развитию и поддержанию ФП служит увеличение его линейных размеров и объема (ремоделирование). Многие сопутствующие заболевания – АГ, СД – предрасполагают к ремоделированию сердца, обуславливая развитие активации фибробластов, усиленное формирование соединительной ткани и прогрессирование фиброза. Структурное ремоделирование также приводит к электрической диссоциации кардиомиоцитов и локальным нарушениям проведения.

К ФП могут приводить следующие заболевания сердца: ИБС, гипертоническая болезнь, пороки сердца (чаще порок митрального клапана), кардиомиопатии (заболевания сердечной мышцы), ХСН, врожденные нарушения проведения электрического импульса в сердце, так называемый синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синдром слабости синусового узла. Могут быть причины, непосредственно не связанные с заболеваниями сердца: наследственная предрасположенность, заболевания щитовидной железы (чаще гипертиреоз), некоторые гормональные расстройства, метаболический синдром, ожирение, СД, хроническая болезнь почек, поражение сердца при злоупотреблении алкоголем, хирургические вмешательства, стресс. ФП встречается у 8% пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Обращают внимание на общность факторов риска, в том числе курение, как одну из ведущих причин ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний. Среди патогенетических механизмов выделяют: гипоксию, оксидативный стресс, легочную гипертензию, хроническое системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, побочное действие бронхорасширяющих препаратов и др. [4]. В 20% случаев причину ФП даже после тщательного обследования установить не удается. В таких случаях говорят об идиопатической ФП.

Нарушения сердечного ритма могут сами утяжелять течение сердечно-сосудистых заболеваний. Да-

Таблица 2. Модифицированная шкала симптомов European Heart Rhythm Association (EHRA) Score
Table 2. Modified Scale of symptoms European Heart Rhythm Association (EHRA) Score

Класс EHRA	Симптомы	Проявления
I	Отсутствуют	Симптомов нет
IIa	Слабые	Симптомы есть, обычная жизнедеятельность не нарушена
IIb	Умеренные	Обычная жизнедеятельность не нарушена, но пациент ощущает легкие симптомы аритмии, изменяющие качество жизни
III	Тяжелые	Изменена повседневная активность на фоне симптомов ФП
IV	Инвалидизирующие	Нормальная повседневная активность невозможна

Примечание. EHRA – European Heart Rhythm Association.

же короткие пароксизмы ФП могут приводить к повреждению ткани предсердий, гиперкоагуляции и воспалению. Эти факторы способствуют риску развития инсульта [1].

На активной части занятия пациенты проводят самоанализ факторов, влияющих на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь влияют на течение ФП. Обучаются составлению индивидуальной программы, направленной на отказ от вредных привычек и здоровый образ жизни с указанием целевых показателей, сроков и промежуточного контроля выполнения программы (физическая активность, отказ от курения и алкоголя, снижение массы тела, диета).

Тема занятия №3: «Классификация фибрилляции предсердий, клинические проявления, диагностика»

Цель занятия – формирование у пациентов практических навыков по определению пароксизмов ФП. По окончании занятия пациент должен знать классификацию ФП, клинические проявления заболевания и клинику пароксизмов ФП. Пациент должен уметь самостоятельно определять симптомы ФП, проводить самоконтроль своего состояния.

Информационная часть

Классификация ФП:

- Впервые выявленная ФП (когда аритмия зарегистрирована впервые).
- Пароксизмальная ФП. Возникает приступами, которые длятся до 7 сут. Приступы могут проходить самостоятельно без лечения в течение 48 ч, реже – нескольких дней. Частота приступов у пациентов различна. У некоторых пациентов может быть один приступ в течение жизни, а у других приступы могут повторяться до нескольких раз в сутки. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней, следует относить к пароксизмальной форме ФП.
- Персистирующая ФП. Приступы сохраняются длительно, более 7 сут, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 сут и более.
- Длительно персистирующая ФП. Нарушение ритма длительностью более 1 года, однако сохраняется стратегия на восстановление ритма.
- Постоянная или хроническая ФП. Приступ продолжается более 2–3 нед. Правильный сердечный ритм нельзя восстановить или нецелесообразно восстанавливать.

ФП может иметь различные проявления. Некоторые больные не ощущают перебои в сердце, это чаще наблюдается при нормальной частоте пульса. В этом случае ФП может быть случайной находкой при плановом проведении электрокардиографии (ЭКГ). Большинство больных жалуются на неравномерное

Рис. 2. ЭКГ в норме [1] и при ФП [5].

Fig. 2. ECG at normal [1] circumstances (a) and at AF (b)[5].



учащенное сердцебиение. Некоторые ощущают «замирание» сердца. В ряде случаев перебои могут носить ритмичный характер, через 2–3 сердечных сокращения. Если приступ сопровождается брадикардией, менее 40 уд/мин, то возможны обморочные состояния за счет недостаточного поступления кислорода с кровью в головной мозг. У больного с ФП снижается качество жизни.

Во время приступа у больного могут появиться боли в области сердца, одышка, головокружение, возможны подъем или снижение артериального давления (АД), обмороки, слабость, похолодание рук и ног, волнение, чувство страха и нарушение сна, дрожь и потливость [5].

По выраженности симптомов оценивается класс ФП [1]; табл. 2.

В 2014 г. было введено разделение II класса на IIa и IIb. При IIb классе у пациента может быть не нарушена физическая активность, однако может снижаться качество жизни, что будет влиять на стратегию антиаритмического лечения.

Окончательный диагноз ставится на основании данных ЭКГ (рис. 2).

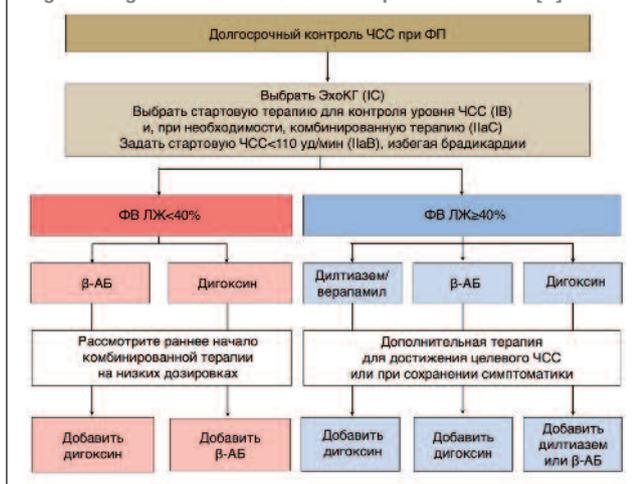
При ФП образуются хаотичные импульсы, что отражается при регистрации ЭКГ. Основные ЭКГ-признаки ФП: нерегулярный ритм желудочков, который определяют по различию интервалов между зубцами R; наличие волн фибрилляции *ff* (хаотичные сокращения предсердий); нет зубца P, что свидетельствует об отсутствии нормальных сокращений предсердий.

Для скринингового обследования по выявлению бессимптомной ФП используют кратковременную запись ЭКГ, ЭКГ с регистрацией одного отведения, исследование ритмичности пульса. Скрининг особенно важен у пациентов пожилого возраста. Сейчас промышленность предлагает использование гаджетов для контроля сердечного ритма – смартфоны с встроенными электродами ЭКГ, смарт-часы. Однако их диагностическая ценность в настоящее время недостаточно изучена.

Рис. 3. Неотложная терапия и долгосрочное лечение пациентов с ФП [1].
Fig. 3. Emergency treatment and long-term treatment of patients with AF [1].



Рис. 4. Долгосрочный контроль ЧСС у больных ФП [1].
Fig. 4. Long-term heart rate control in patients with AF [1].



Основные диагностические методы исследования: ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение уровня гормонов щитовидной железы (тироксина и тиреотропного гормона), коронароангиография (при признаках ИБС), клинический анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе определение уровня электролитов (калия и натрия), липидный профиль, анализ крови на МНО для пациентов, принимающих варфарин.

Дополнительные методы исследования: определение антител к миокарду, кардиотропным вирусам, стрептококкам; биопсия десны, прямой кишки, подкожной клетчатки, пункции костного мозга для выявления амилоида; чреспищеводная ЭхоКГ; тест с физической нагрузкой; внутрисердечное электрофизиологическое исследование. Длительный мониторинг ЭКГ (в течение 72 ч и более) улучшает диагностику скрытых форм ФП [1].

На активной части занятия с пациентами разбираются смоделированные ситуации, на примере которых определяются причины, симптомы заболевания и признаки пароксизма ФП.

Тема занятия №4: «Осложнения фибрилляции предсердий и их профилактика»

Цель – информированность пациентов об осложнениях ФП и их профилактике. По окончании занятия пациент должен знать осложнения ФП; профилактические мероприятия, направленные на предупреждение осложнений. Пациент должен уметь составить программу мероприятий, направленных на профилактику осложнений ФП.

Информационная часть

Осложнения ФП:

- Ухудшение качества жизни.
- Снижение когнитивных функций.
- Острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК (кардиоэмболический инсульт).
- Развитие ХСН у больных с пульсом выше 100 уд/мин, чаще при постоянной форме.
- Ухудшение течения основных или сопутствующих заболеваний, например, ИБС, АГ и др.

У пациентов с ФП крайне высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, в первую очередь ОНМК. Из-за неритмичной работы сердца повышается риск образования тромбов в сердце, с дальнейшей тромбоэмболией сосудов головного мозга и развитием ишемического инсульта. Большинство тромбов образуются в ушке левого предсердия. Образование тромбов связано с нарушением потока крови в предсердиях, изменением местных агрегационных и коагуляционных свойств крови, что приводит к повышению тромбообразования. При наличии ФП и тромба в полости сердца риск ОНМК повышается в 5 раз. У пациентов с ФП, перенесших кардиоэмболические инсульты, сохраняется риск развития повторного инсульта в течение последующих 5 лет.

У пациентов с ФП снижаются когнитивные функции, что может быть обусловлено ОНМК, в том числе микроинсультами, транзиторными ишемическими атаками.

Основное направление в лечении пациентов с ФП – профилактика инсульта. Помимо лечебных мероприятий, большое значение в профилактике имеет коррекция вредных привычек и образа жизни. Несмотря на доказанную эффективность применения антикоагулянтов в терапии ФП в профилактике инсультов, большая часть больных эту терапию не получает или получает нерегулярно. Также высокий риск ОНМК при ФП может быть обусловлен недостаточной эффективностью терапии или низкой приверженностью лечению пациентов. При ФП пациенты должны быть ориентированы не на курсовое лечение, а на пожизненный постоянный прием лекарственных препаратов. В лечении исключаются самостоятельная смена препарата, изменение дозировок или прекращение приема лекарств. Постоянная терапия включает прием антиаритмических препаратов и антикоагулянтов; рис. 3 [1].

Для уменьшения риска развития ФП, а также ее осложнений, необходимо лечение основного заболевания, приведшего к развитию нарушения ритма. Терапия направлена на замедление темпов ремоделирования миокарда и развития ФП. При наличии ФП терапия основного заболевания является основой вторичной профилактики, снижения риска пароксизмов и осложнений ФП. Обязательна терапия АГ с достижением целевых значений АД < 140/90 мм рт. ст. Лечение ИБС, включающее ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагреганты, гиполипидемические препараты. Наличие ФП у пациентов с ХСН является фактором риска неблагоприятного исхода независимо от фракции выброса (ФВ) ЛЖ. В то же время состояния, сопровождающие ХСН, – тахисистолия, ремоделирование миокарда, нейроэндокринные нарушения – способствуют утяжелению течения ФП. Доказанным эффектом профилактики инсультов в группе больных с сочетанной патологией ХСН и ФП обладают антикоагулянты, для улучшения прогноза – применение рекомендованных для лечения ХСН препаратов: ингибиторов ангиотензин-

превращающего фермента, сартанов, при необходимости – диуретиков, а также имплантация дефибрилляторов и сердечная ресинхронизирующая терапия. Рекомендованная ЧСС при ХСН с ФП < 110 уд/мин. СД повышает риск атеросклероза и тромбоэмболического инсульта. Необходим контроль гликемии у больных СД. Доказано, что терапия метформином снижает риски инсульта у пациентов с СД. В исследованиях доказано прогрессивное увеличение риска развития ФП, пропорциональное увеличению индексу массы тела. Поэтому пациентам рекомендована диета, направленная на нормализацию массы тела. При нарушениях функции щитовидной железы необходимо наблюдение эндокринолога с применением, при необходимости, заместительной терапии. Выявлена ассоциация ФП с синдромом обструктивного апноэ сна, что может быть обусловлено влиянием вагусной активности, гипоксии, гиперкапнии и воспаления. Необходимо применение современных технологий для коррекции обструктивного апноэ сна. У больных ХОБЛ нарушения ритма, включая ФП, связывают с побочными эффектами бронхолитиков. В то же время для урежения ЧСС у больных ХОБЛ из β -адреноблокаторов (β -АБ) рекомендован только бисопролол [1, 5].

На активной части занятия с пациентами разбираются смоделированные ситуации, на примере которых определяются причины, способствующие развитию осложнений ФП. Составляют схемы терапии основного заболевания (ИБС, АГ, ХСН и др.).

Тема занятия №5: «Контроль ритма у больных с фибрилляцией предсердий»

Цель занятия – сформировать алгоритм оказания первой доврачебной помощи при пароксизме ФП. По окончании занятия пациент должен знать необходимость постоянного приема антиаритмических препаратов; алгоритм действия при пароксизме ФП. Пациент должен уметь оказать доврачебную помощь при пароксизме ФП.

Информационная часть

При ФП лечение может быть медикаментозным и хирургическим. Контроль синусового ритма проводится антиаритмическими препаратами. Для урежения пульса применяются β -АБ (бисопролол, метопролол, атенолол и т.д.), антагонисты кальция недигидропиридинового ряда (верапамил и др.) и сердечные гликозиды (дигоксин). Максимально допустимая ЧСС – 110 уд/мин. Назначение препарата определяется врачом с учетом показаний и противопоказаний, а также с определением необходимой дозы. Эффективность терапии оценивают по частоте пульса. При применении β -АБ требуется постепенная титрация дозы препаратов. При резком прекращении их приема может развиваться «синдром отмены»: тахикардия, аритмия, резкое повышение АД, обострение сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо постепенное снижение дозировки препаратов, следуя рекомендациям врача. При выборе препарата также учитывают ФВ ЛЖ. При ХСН с низкой ФВ ЛЖ показаны β -АБ и сердечные гликозиды; рис. 4 [1]. На фоне приема препаратов периодически необходим врачебный контроль ЧСС и АД, так как многие антиаритмические препараты обладают гипотензивными эффектами.

Периодические обследования пациента с ФП включают ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ.

Пароксизм ФП могут спровоцировать следующие факторы: стресс, психоэмоциональное перенапряжение, физические нагрузки, прием алкоголя, избыточное потребление кофе, переедание, повышение АД, курение и др.

Алгоритм действия при пароксизме ФП:

1. Необходимо удерживать пульс не выше 90 уд/мин.
2. Контролировать АД.
3. Как можно быстрее обратиться к врачу.

Для прерывания пароксизма ФП и восстановления правильного синусового ритма необходимо обратиться за помощью к врачу. Если приступ аритмии сопровождается головокружением, потерей сознания, одышкой, болью в сердце или за грудиной, необходимо срочно вызвать скорую помощь.

Если пациент постоянно принимает антикоагулянты, то прерывать пароксизм ФП можно в любое время, независимо от продолжительности приступа [6].

Если пациент не принимает антикоагулянтные препараты, то прерывание пароксизма ФП без предварительной подготовки возможно только в течение первых 2 сут от момента возникновения аритмии. Это связано с тем, что при продолжающемся пароксизме ФП более 2 сут резко возрастает риск образования тромбов в сердце, а при восстановлении ритма – риск тромбоэмболии сосудов головного мозга с развитием инсульта. В этом случае для профилактики предварительно проводят терапию, направленную на растворение тромба, и только потом восстанавливают ритм.

Для растворения тромба назначается варфарин или новые антикоагулянты: дабигатран этексилат (Прадакса), ривароксабан (Ксарелто) и апиксабан (Эликвис). Длительность лечения 3 нед до восстановления ритма и 4 нед после восстановления ритма.

В стационаре для восстановления сердечного ритма применяется электрическая кардиоверсия с помощью дефибриллятора. Пациенту дается кратковременный наркоз. В определенную фазу сердечного сокращения на грудную клетку подается электрический разряд, что приводит к восстановлению ритма.

Восстановление сердечного ритма при пароксизме ФП возможно с применением лекарственных препаратов (медикаментозная кардиоверсия) – эффективность около 50%. Для этого используется амиодарон (Кордарон) или пропafenон (Пропанорм). Пропафенон рекомендуется как препарат 1-й линии для лечения ФП у пациентов без значимой органической патологии сердца. Применение Пропанорма у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ не ухудшает показатели гемодинамики. В российском многоцентровом исследовании ПРОСТОП Пропанорм продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с Кордароном у больных АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ в отношении побочных и нежелательных явлений, поскольку при его использовании не было отмечено таковых, тогда как на фоне Кордарона частота этих явлений составила 31,6% [7].

Восстановление с помощью кардиоверсии занимает более короткое время, однако при проведении медикаментозной кардиоверсии не требуется седация и период голодания. Тактику лечения определяет врач; рис. 5 [1].

Для прерывания приступа ФП возможно самостоятельное использование антиаритмического препарата, если он рекомендован лечащим врачом. Этот метод называется «таблетка в кармане», так как пациент самостоятельно может купировать приступ арит-

Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст 75 лет и старше	2
АГ	1
СД	1
Застойная СН/дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ≤40%)	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Факторы риска	Балл
АГ (систолическое АД>160 мм рт. ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина более 2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ>3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин 200 мкмоль/л и выше)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в том числе анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне менее 60% времени)	1
Возраст старше 65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВП)	1

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.
Note. AST – aspartate aminotransferase, ALT – alanine aminotransferase.

мии, не вызывая скорую помощь. У пациента должна быть памятка по алгоритму купирования пароксизма ФП в домашних условиях. Рекомендованным препаратом в России является пропafenон (Пропанорм). Наиболее масштабным исследованием по изучению эффективности и безопасности перорального приема пропafenона (Пропанорма) в купировании и профилактике пароксизмов ФП является исследование ПРОМЕТЕЙ с участием 764 больных с рецидивирующей формой ФП. В многоцентровом российском исследовании сердечный ритм восстановлен в 80,2% случаев при использовании пропafenона и стратегии «таблетка в кармане» [8].

Доза пропafenона 450–600 мг (3–4 таблетки по 150 мг) [4]. Как правило, приступ купируется в течение 3–6 ч, если ритм не восстановился, то следует обратиться за медицинской помощью. На фоне приема препарата существует риск снижения АД, поэтому пациенту рекомендуется постельный режим. После восстановления ритма врач может принять решение о необходимости назначения препаратов для долгосрочного контроля сердечного ритма – профилактика рецидива пароксизма ФП: амиодарон, дронедазон, флекаинид, пропafenон, соталол и др.; рис. 6 [1].

В случаях, когда не удается восстановить синусовый ритм сердца или у пациента частые пароксизмы ФП, врач принимает решение о назначении урежающей терапии без восстановления ритма, т.е. пациент ведется с постоянной формой ФП. Назначают препараты, удерживающие ЧСС в пределах гибких значений менее 110 уд/мин, если клиническое состояние не требует иного подхода. Для лечения применяются β-АБ, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) и/или дигоксин.

К хирургическим методам лечения ФП относится катетерная абляция. Метод показан пациентам с симптомной пароксизмальной, персистирующей и,

возможно, длительно персистирующей ФП. Применяется в качестве терапии 2-й линии после неуспешной или субъективно плохо переносимой терапии антиаритмиками. После абляции функция сердца улучшается на 11–24%, также повышаются физические возможности и улучшается качество жизни. Катетерная абляция является 1-й линией лечения у спортсменов [1, 2].

На активной части занятия проводится разбор клинических примеров пароксизма ФП. Отработка алгоритма действия на примере практических задач.

Тема занятия №6: «Антикоагулянтная терапия больных с фибрилляцией предсердий»

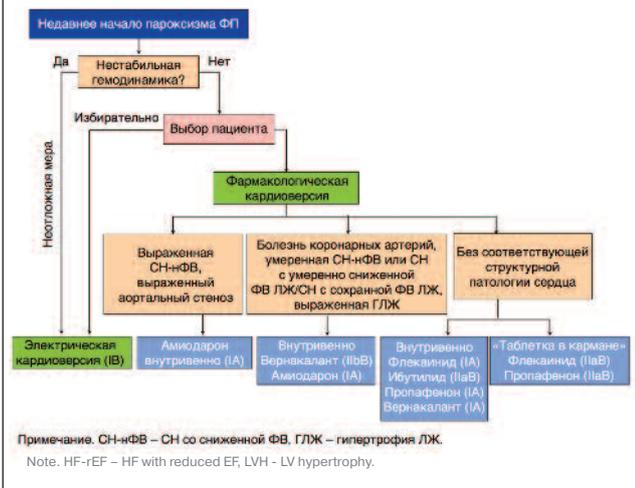
Цель занятия – формирование приверженности пациентов с ФП антикоагулянтной терапии, выполнению рекомендаций врача и контролю МНО при приеме варфарина. По окончании занятия пациент должен знать обоснованность применения антикоагулянтов в терапии ФП; виды антикоагулянтных препаратов; осложнения антикоагулянтной терапии; целевые значения МНО у пациентов, получающих варфарин. Пациент должен уметь вести дневник самоконтроля.

Информационная часть

Тактика медикаментозной антикоагулянтной терапии является основой профилактики тромбоэмболического инсульта и способствует увеличению продолжительности жизни больных с ФП. Для решения вопроса о целесообразности назначения антикоагулянтной терапии и риске кровотечения на фоне данной терапии используют специальные оценочные шкалы; табл. 3, 4 [1].

Наличие одного из показателей шкалы CHA2DS2-VASc обуславливает необходимость назначения антикоагулянтной терапии.

Рис. 5. Выбор тактики восстановления ритма при пароксизме ФП [1].
Fig. 5. Choice of tactics for restoration of sinus rhythm at paroxysm of AF [1].



Примечание. СН-нФВ – СН со сниженной ФВ, ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ.
 Note. HF-ref – HF with reduced EF, LVH – LV hypertrophy.

Если по данным шкалы HAS-BLED преобладает высокий риск кровотечений в сравнении с риском инсульта, то это не является поводом для отказа от лечения антикоагулянтами. В то же время должны быть предприняты попытки снизить риск кровотечений за счет влияния на модифицируемые факторы: снижение АД, отказ от алкоголя, отмена нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Также выделяют потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения: анемия, нарушение функции почек, нарушение функции печени, снижение количества тромбоцитов или нарушение их функций, которые могут быть скорректированы врачом в результате лечения [1, 9].

К антикоагулянтным препаратам относятся варфарин и ППАКГ: дабигатран этексилат (Прадакса), ривароксабан (Ксарелто) и апиксабан (Эликвис). Выбор лекарственной терапии, схемы и дозировки определяются врачом.

Первым антикоагулянтом, который стали использовать в лечении ФП, является варфарин. Применение варфарина у больных с ФП снижает риск развития инсульта на 68%. Основные клинические показате

Рис. 6. Долгосрочная терапия контроля сердечного ритма [1].
Fig. 6. Long-term therapy of heart rate control [1].



ния для применения варфарина: ФП, наличие искусственных клапанов сердца, тромбоз глубоких вен, лечение антифосфолипидного синдрома и тромбоэмболия легочной артерии. Варфарин назначается перорально, имеет относительно низкую стоимость. Однако терапия варфарином требует контроля МНО. Эффективным показателем терапии варфарином считается МНО в диапазоне 2,0–3,0. При показателях МНО менее 1,5 – профилактическое действие варфарина неэффективно. При повышении МНО больше 4 – увеличивается риск кровотечения, что требует коррекции дозы препарата. Риск кровотечения увеличивается при одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты (АСК), обезболивающих препаратов из группы НПВП. На эффективность препарата могут оказывать влияние лекарственные препараты (амиодарон, антибиотики), продукты питания (зеленый чай, салаты и др.). Кровь для контроля МНО берется из вены и сдается в лабораторию каждые 4–6 нед. В начале лечения требуется подбор дозы, индивидуальной для каждого пациента. Существует портативный прибор для определения МНО – CoaguChek XS. Его можно использовать индивидуально в домашних условиях, анализ проводится по крови из пальца.

Эффективность варфарина для профилактики инсульта выше АСК на 52%. При этом риск кровотечения в обеих группах препаратов равноценен. Поэтому для лечения ФП с целью профилактики инсульта АСК не применяется.

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
 Пропафенона гидрохлорид



ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ

- Антиаритмический препарат 1С класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях*
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами*
- Имеет обширную доказательную базу в России:

ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое национальное российское исследование – 2005-2007
 ПРОСТОР – многоцентровое национальное российское исследование – 2009-2012
 ПРОМЕТЕЙ-ИН(ИНСК) – многоцентровое национальное российское исследование – 2016-2018

* Рекомендации:

Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», ВНОА, РКО, АССХ, 2012; Клинические рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии: «Диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости», 2013; Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS, 2016; Клинические рекомендации «наджелудочковые тахикардии», ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2017; Национальные рекомендации «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», 2018.



ПРОПАНОРМ® инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета 2 мг/кг, в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма: 1 ампула – 35 мг, 140 мг / 35 мг = 4 ампулы (для одного пациента). При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно. Максимальная суточная доза 560 мг.

Подробная информация о препарате на сайте www.propanorm.ru

Уполномоченный представитель производителя в России: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д.15, стр.1
 Тел./факс: (495) 679-07-03



Препарат	Дозировка
Дабигатран (Прадакса), прямой ингибитор тромбина	150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день при хронической болезни почек, в возрасте старше 75 лет, при высоком риске кровотечения
Ривароксабан (Ксарелто), прямой ингибитор Ха-фактора	20 мг 1 раз в день или 15 мг 1 раз при хронической болезни почек и высоком риске кровотечений
Апиксабан (Эликвис), прямой ингибитор Ха-фактора	5 мг 2 раза в день, при наличии сочетания 2 или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови 1,5 мг/дл и более – назначают 2,5 мг 2 раза в день

Дата	Самочувствие	Пульс	АД	Препарат, доза	МНО

Прием варфарина для профилактики инсульта на 53% эффективнее, чем комбинированная терапия АСК + клопидогрел. При этом риск кровотечений комбинированной терапии АСК + клопидогрел выше, чем при применении варфарина.

Первые признаки избыточного влияния варфарина на свертывание крови: черный (дегтеобразный) цвет стула, розовый или красный цвет мочи, кровотечения из носа или десен (в том числе при чистке зубов), необычно обильные или продолжительные выделения при менструации, синяки или припухлости на теле, возникающие без видимой причины, появление кожных пятен на бедрах, брюшной стенке, молочных железах. Если МНО < 5 и нет значительного кровотечения, то рекомендовано пропустить прием варфарина и возобновить при нормализации МНО. Если МНО > 5, но менее 9, то следует отменить на 1–2 дня варфарин и назначить витамин К 1–2,5 мг *per os*. Если МНО > 9 и нет кровотечения, то отменяют варфарин и назначают витамин К 2,5–5 мг *per os*. При выраженном кровотечении независимо от значений МНО отменяют варфарин и вводят свежемороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса. В большинстве случаев после состоявшегося кровотечения рассматривают вопрос о возвращении к приему антикоагулянтов, в ряде случаев корректируя дозу препаратов.

Признаки неадекватной терапии варфарином: МНО в интервале 2–3 контролируется менее 65% времени приема варфарина; за последние 6 мес МНО дважды было более 5, однажды было более 8, дважды было менее 2. Проверяют 10 последовательных значений МНО, если 4 и более значений не входят в терапевтическое окно, то терапия считается неэффективной. Если предстоит инвазивная процедура, например экстракция зуба, то при МНО > 3,5 пропускается 2 приема варфарина.

ППАКГ являются альтернативой антагонистам витамина К (варфарин) для проведения антикоагулянтной терапии и профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. Их рассматривают как препараты выбора, особенно у пациентов, для которых назначение антикоагулянтного средства предстоит сделать впервые. В России представлены три препарата: дабигатран, ривароксабан, апиксабан (табл. 5). Сравнительные исследования выявили более выраженный эффект ППАКГ в сравнении с варфарином в профилактике инсульта, в то же время риск развития желудочно-кишечного кровотечения выше при приеме ППАКГ ривароксабана. При приеме апиксабана частота желудочно-кишечного кровотечения была незначительно ниже, чем при приеме варфари-

на [10, 11]. Для снижения риска кровотечений при приеме антикоагулянтной терапии рекомендовано с осторожностью назначать препараты при неконтролируемых падениях, также рекомендовано снижение и удержание АД на целевых значениях, исключение употребления алкогольных напитков. ППАКГ более удобны в применении, не требуют контроля МНО и других анализов на свертывание крови. Они рекомендованы к применению для профилактики развития инсульта при ФП неклапанной этиологии. Препараты имеют лучшее соотношение эффективности и безопасности, а также прогнозируемый антикоагулянтный эффект. На действие ППАКГ не влияет состав еды и прием большинства других лекарственных препаратов. Недостаток ППАКГ – относительно высокая стоимость. Их нельзя применять при пороках сердца и протезировании клапанов, при циррозе печени и коагулопатиях. При назначении ППАКГ в обязательном порядке необходимо учитывать состояние функции почек, поскольку все ППАКГ могут приводить к нарушению их функции [1, 2].

Переход с варфарина на ППАКГ: после прекращения приема варфарин продолжает действовать 5 дней, поэтому при переходе на ППАКГ следует проводить параллельный прием двух препаратов 5 дней, контролировать МНО ($\leq 2,0$), затем отменить варфарин.

На активной части проводится разбор клинических задач с примером развития ОНМК у пациента с ФП без лечения антикоагулянтными препаратами. Осуществляется разбор примеров с применением различных схем антикоагулянтной терапии, приводятся примеры осложнений антикоагулянтной терапии. Проводится обучение заполнению дневника самоконтроля (табл. 6).

Разработанная программа обучающего цикла Школа здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий предназначена для повышения информированности пациента о своем заболевании, мотивации ответственного отношения к своему здоровью, повышения приверженности рекомендациям врача, совместному с врачом участию пациента в лечении и профилактике заболевания. Внедрение Школы здоровья для пациентов с фибрилляцией предсердий в практическое здравоохранение является относительно экономически малозатратным методом, с прогнозируемой высокой профилактической эффективностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. 2017 г. [Rekomendatsii ESC po lecheniiu patsientov s fibrillatsiei predserdii, razrabotannye sovместno s EACTS. 2017 g. (in Russian).]
2. Анатомия и физиология проводящей системы сердца. Клиническая аритмология. Под ред. А.В. Ардашева. М.: Медпрактика-М, 2009. [Anatomiia i fiziologiia provodiashchei sistemy serdtsa. Klinicheskaia aritmologiya. Pod red. AV Ardaseva. Moscow: Medpraktika-M, 2009 (in Russian).]
3. Муромкина А.В., Интякова Ю.В., Назарова О.А. Методика и эффективность обучения в «Школе для пациентов с фибрилляцией предсердий». Аритмология. 2008; 52: 37–40. [Muromkina AV, Intiakova Yu.V., Nazarova OA. Metodika i effektivnost' obucheniia v "Shkole dlia patsientov s fibrillatsiei predserdii". Aritmologiya. 2008; 52: 37–40 (in Russian).]
4. Леонова Е.И., Шехян Г.Г., Задюнченко В.С., Багатырова К.М. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (3): 328–33. [Leonova EI, Shekhan GG, Zadionchenko VS, Bagatyrova KM. Fibrillatsiia predserdii u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (3): 328–33 (in Russian).]
5. Клинические Рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий». 2017 г. [Klinicheskie Rekomendatsii: "Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii". 2017 g. (in Russian).]
6. Поздняков Ю.М., Сыров А.В. Это что такое с сердцем: то забьется, то замрет? Памятка для пациентов с мерцательной аритмией (фибрилляцией предсердий). 2016; 1. [Pozdniakov Yu.M., Syrov AV. Eto chto takoe s serdtsem: to zab'etsia, to zamret? Pamiatka dlia patsientov s mertsatel'noi aritmiei (fibrillatsiei predserdii). 2016; 1 (in Russian).]
7. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОП. Рос. кардиол. журн. 2010; 4: 56–72. [Miller ON, Starichkov SA, Pozdniakov Yu.M. et al. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia propafenona (PropanormaR) i amiodarona (KordaronaR) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone arterial'noi gipertonii, ishemiceskoi bolezni serdtsa i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s sokhranennoi sistoliceskoi funktsiei levogo zheludochka. Mnogoitsentrovoe otkrytoe randomizirovannoe, prospektivnoe, sravnitel'noe issledovanie PROSTOR. Ros. kardiolog. zhurn. 2010; 4: 56–72 (in Russian).]
8. Фомина И.Г., Таризманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4: 65–9. [Fomina IG, Tarizmanova AI, Vetluzskii AV. et al. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruiushchei formoi fibrillatsii predserdii. "PROMETEY" – otkrytoe, mul'titsentrovoe, pilotnoe issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2005; 4: 65–9 (in Russian).]
9. January CT, Wann LS, Calkins H et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Heart Rhythm 2019; S1547–5271(19)30037-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.024>.
10. Schulman S, Shorrt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. J Thromb Haemost 2013; 11 (7): 1295–9. 11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361 (12): 1139.

Информация об авторах / Information about the authors

Орлова Наталья Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vrach315@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>

Федулаев Юрий Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kuwert@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4040-2971>

Natalia V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vrach315@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>

Iurii N. Fedulaev – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Диагностическое значение шаперонной активности белков теплового шока 70 при коронарном атеросклерозе

Ю.А. Котова[✉], А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Воронеж, Россия
[✉]kotova_u@inbox.ru

Аннотация

Цель. Изучить роль шаперонной активности белков теплового шока (БТШ) 70 в патогенезе и диагностике коронарного атеросклероза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 354 пациента с диагнозом «ишемическая болезнь сердца», верифицированного стандартизированными валидизированными критериями и клинико-функциональными методами. Наличие коронарного атеросклероза у пациентов подтверждалось проведением коронароангиографии по методике Judkins (1967 г.). Тяжесть коронарного атеросклероза определяли на основании индекса Gensini. По индексу Gensini пациенты были разделены на 2 группы: GS0 – 152 пациента без признаков коронарного атеросклероза, GS1 – 202 пациента с поражением коронарного русла. Шаперонную активность БТШ70 определяли термодинамическим способом.

Результаты. В исследовании показаны достоверные различия по уровню шаперонной активности БТШ70 у пациентов с разной выраженностью коронарного атеросклероза. При проведении корреляционного анализа установлена достоверная отрицательная взаимосвязь между шаперонной активностью БТШ70 и индексом Gensini. Установлено отрезное значение шаперонной активности БТШ70, по которому можно судить о наличии или отсутствии коронарного атеросклероза.

Заключение. Выявленный порог шаперонной активности БТШ70 может рассматриваться в качестве возможного маркера выраженности коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: шаперонная активность, белки теплового шока, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, индекс Gensini.

Для цитирования: Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н. Диагностическое значение шаперонной активности белков теплового шока 70 при коронарном атеросклерозе. CardioСоматика. 2019; 10 (3): 60–64. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190400

Original Article

Diagnostic value of chaperone activity of heat shock proteins 70 in coronary atherosclerosis

Julia A. Kotova[✉], Anna A. Zuikova, Alexander N. Pashkov
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia
[✉]kotova_u@inbox.ru

Abstract

Aim. The aim of the research was to study the role of chaperone activity heat shock proteins (HSP) 70 in pathogenesis and diagnostic in patients with coronary atherosclerosis.

Materials and methods. We examined 354 patients with coronary heart disease, who had coronary atherosclerosis of varying degrees, according to coronary angiography (was performed by the Judkins technique). The severity of coronary atherosclerosis was determined on the basis of the Gensini index. According to the Gensini index, patients were divided into 2 groups: GS0 – 152 patients without signs of coronary atherosclerosis, GS1 – 202 patients with coronary lesions. Chaperone activity was determined by thermodynamic method.

Results. The study showed significant differences in the level of chaperone activity HSP70 in patients with different severity of coronary atherosclerosis. The correlation analysis revealed a significant negative relationship between chaperone activity HSP70 and the Gensini index. The cut-off value of chaperone activity of HSP70, by which can be judged on the presence or absence of coronary atherosclerosis, is establish.

Conclusion. The revealed threshold of chaperone activity can be considered as a possible marker of the severity of coronary atherosclerosis.

Key words: chaperone activity, heat shock proteins, coronary atherosclerosis, coronary heart disease, Gensini index.

For citation: Kotova Ju.A., Zuikova A.A., Pashkov A.N. Diagnostic value of chaperone activity of heat shock proteins 70 in coronary atherosclerosis. Cardiosomatics. 2019; 10 (3): 60–64. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190400

Введение

Основным компонентом развития ишемической болезни сердца является коронарный атеросклероз [1, 2].

Представление о том, что в патогенезе атеросклероза участвуют иммунные комплексы, было выдвину-

то G. Wick и соавт., и знание о том, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) токсичны для эндотелиальных клеток, побудило исследовать природу иммунной реактивности, индуцированной окисленными ЛПНП, и пролиферацию гладкомышечных клеток в артериальных стенках [3].

В последние годы было получено значительное представление об участии врожденной и адаптивной иммунной реактивности в атеросклерозе, а также о роли белков теплового шока (БТШ) 60, 70 и 90 семейств в патогенезе заболевания [4]. БТШ70 ослабляют активацию NF-κB, что предполагает противовоспалительную активность данных БТШ [5]. Установлено, что шаперонная активность БТШ70 в плазме крови имеет обратную ассоциацию с тяжестью атеросклероза [6].

Установлено, что высокий уровень холестерина снижает шаперонную активность БТШ70 [7]. Про- и антиатерогенные эффекты БТШ70 в настоящее время являются предметом обсуждения [8].

В связи с этим становится актуальным изучение роли шаперонной активности в патогенезе и диагностике коронарного атеросклероза.

Целью исследования стало изучение роли шаперонной активности БТШ70 в патогенезе и диагностике коронарного атеросклероза.

Материалы и методы

Материалом для исследования стало обследование 354 пациентов с диагнозом «ишемическая болезнь сердца», верифицированного стандартизированными валидизированными критериями и клинико-функциональными методами, в том числе 175 женщин и 179 мужчин в возрасте от 47 до 75 лет, средний возраст $61,8 \pm 8,1$ года, находившихся на лечении в кардиологическом отделении №2 БУЗ ВО ВГКБСМП №1.

Всем пациентам в стационаре проводился полный спектр обследования с определением показателей липидного профиля. Наличие коронарного атеросклероза у пациентов подтверждалось проведением коронароангиографии по методике Judkins (1967 г.). Исследование проводилось при помощи ангиографической системы General Electric Innova-3100 (GE Healthcare, США). Доступ осуществлялся правым трансфеморальным доступом по Seldinger.

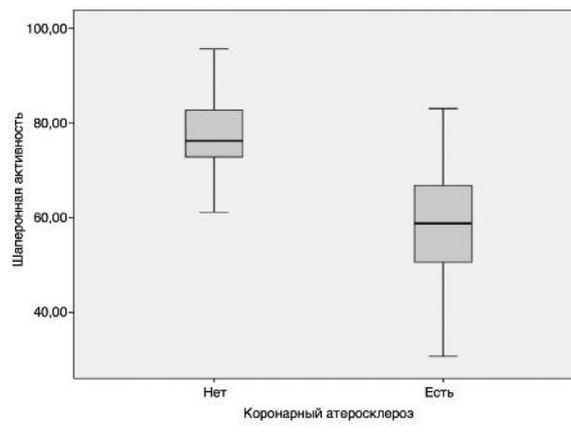
Тяжесть коронарного атеросклероза определяли на основании индекса Gensini. Индекс Gensini определяется как сумма произведений индекса тяжести каждого стеноза и индекса функционального значения, рассчитанного для каждого сегмента коронарных артерий [9]. По индексу Gensini пациенты были разделены на 2 группы: GS0 – 152 пациента без признаков коронарного атеросклероза (необструктивное поражение коронарных артерий), GS1 – 202 пациента с поражением коронарного русла.

Шаперонную активность определяли с помощью добавления к раствору фосфатного буфера (1,6 мл), инсулина (50 мкл) и дитиотреитола (50 мкл), далее к полученному раствору добавляли 2,5 мкл сыворотки (производитель Cloud-Clone Corp.). Затем пробу нагревали до температуры 42°C. Регистрация шаперонной активности проводилась методом динамического светорассеяния при длине волны 430 нм на приборе Spekol Carl Zeiss Jena с термостатируемой приставкой EK-5 путем построения кинетической кривой с лаг-периодом, измерения проводились в процентах [10].

Определение окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [12]. Оптическую плотность 2,4 – динитрофенилгидразонов регистрировали на спектрофотометре СФ-36: при длине волны 356 и 370 нм определялось содержание альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДФГн и КДФГн), при длине волны 430 и 530 нм –

Рис. 1. Значения шаперонной активности БТШ70 в группах с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза.

Fig. 1. Values of chaperone activity HSP70 in groups with and without coronary atherosclerosis.



альдегидо- и кетонпроизводных основного характера (АДФГн и КДФГн).

Активность супероксиддисмутазы определяли спектрофотометрическим методом с расчетом процента гашения.

Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (фирма производитель Axis-Shield).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ SPSS Statistics 20. Различия между группами определялись с помощью критерия Манна–Уитни (достоверные различия при $p < 0,05$). Описание признаков с распределением отличным от нормального представлено в виде Me [Q₂₅; Q₇₅], где Me – медиана, Q₂₅ и Q₇₅ – 25 и 75-й квартили. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 – критерий Пирсона. Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена. Коэффициент корреляции считался значимым при $p < 0,05$. Для оценки вероятности обнаружения коронарного атеросклероза применяли линейный регрессионный анализ. Шансом в каждой группе пациентов называли вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Чувствительность и специфичность маркера определяли при помощи ROC-анализа.

Результаты

При наличии коронарного атеросклероза значения шаперонной активности БТШ70 оказалось в среднем на 22,8% выше относительно второй группы больных без признаков поражения артерий сердца, по данным коронароангиографии. Сравнение значений шаперонной активности БТШ70 в этих группах выявило значимые различия по U-критерию Манна–Уитни: шаперонная активность БТШ70 в первой группе составила 58,85 [50,61; 66,83], а во второй – 76,25 [72,83; 82,77] ($U=2431,5$, $p=7,1E-42$).

Распределение пациентов по показателю шаперонной активности БТШ70 послужило основанием для определения ориентировочного порогового значения на границе 68%, так как именно при этом значении и ниже резко возрастает частота встречаемости пациентов с признаками коронарного атеросклероза и снижается частота встречаемости больных с ишемической болезнью сердца без поражения коронарных артерий (рис. 2). При анализе таблиц сопря-

Таблица 1. Коэффициенты регрессии и их значимость (результаты линейного регрессионного анализа)
Table 1. Regression coefficients and their significance (results of linear regression analysis)

Независимые переменные	B	β	p
Шаперонная активность	-0,508	-0,491	0,00003
Гомоцистеин	1,878	0,232	0,05
ЛПНП	1,667	0,130	0,05
Окружность талии	0,150	0,165	0,025
КДФГо	0,849	0,169	0,029

Примечание. B – коэффициент регрессии, β – стандартизированный коэффициент регрессии (β -веса), p – уровень значимости.

Таблица 2. Диагностическая ценность модели прогнозирования наличия коронарного атеросклероза по уровню шаперонной активности БТШ70
Table 2. Diagnostic value of the model for predicting the presence of coronary atherosclerosis by the level of chaperone activity HSP70

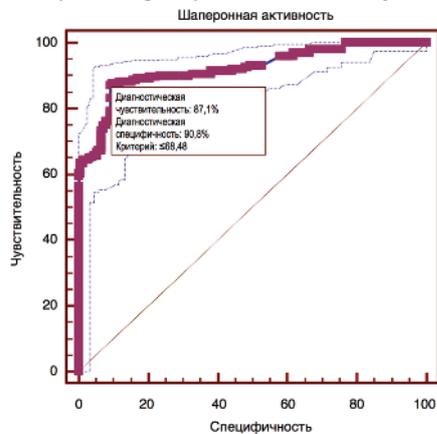
Параметр	Значение	95% ДИ
Диагностическая чувствительность, %	87,13	87,1–91,4
Диагностическая специфичность, %	90,79	85,0–94,9
Отношение правдоподобия отрицательного результата, %**	0,14	0,08–0,3
Отношение правдоподобия положительного результата, %*	9,46	8,8–10,2
Положительная прогностическая ценность, %*	92,6	87,9–95,9
Отрицательная прогностическая ценность, %**	84,1	77,6–89,4

*Положительный результат – наличие коронарного атеросклероза. **Отрицательный результат – отсутствие коронарного атеросклероза.

Рис. 2. Точечная диаграмма рассеяния уровня шаперонной активности БТШ70 при наличии и отсутствии коронарного атеросклероза.
Fig. 2. Scatter plot of chaperone activity HSP 70 level in the presence and absence of coronary atherosclerosis.



Рис. 3. ROC-кривая диагностической значимости шаперонной активности БТШ70 в прогнозировании наличия коронарного атеросклероза.
Fig. 3. ROC-curve of diagnostic significance of chaperone activity HSP70 in predicting the presence of coronary atherosclerosis.



женности выявлена высокая статистическая взаимосвязь между наличием коронарного атеросклероза и снижением шаперонной активности БТШ70 68% и ниже: $\chi^2(1)=211,272$, $\phi=0,773$ ($p=0,000$).

Оценка относительного риска коронарного атеросклероза в таблицах сопряженности показала отношение шансов для уровня шаперонной активности БТШ70 $\leq 68\%$ = 64,664 (доверительный интервал – ДИ=32,830–127,366), относительный риск (OR)1 для когорты «шаперонная активность БТШ70 > 69%» составил 7,283 (ДИ=5,027–10,551), OR2 для когорты «шаперонная активность БТШ70 $\leq 68\%$ » составил 0,113 (ДИ=0,069–0,183). Таким образом, шанс найти больных с шаперонной активностью БТШ70 $\leq 68\%$ среди лиц с признаками коронарного атеросклероза высокий и составляет 7,283, а среди пациентов без поражения коронарных артерий крайне мал и составляет 0,113.

С целью подтверждения значимости шаперонной активности БТШ70 в патогенезе коронарного атеросклероза выполнен корреляционный анализ Спирмена с расчетом коэффициентов ранговой корреляции. Выявлена высокая отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем шаперонной активности БТШ70 и индексом Gensini ($r=-0,840$, $p<0,0001$).

Выявленные закономерности подтверждают роль шаперонной активности БТШ70 в формировании атеросклероза коронарных артерий.

С целью определения значимости шаперонной активности БТШ70 и ее места среди традиционных и биохимических патогенетических факторов развития и прогрессирования атеросклероза артерий сердца был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной выступило значение GS, рассчитанное для каждого больного, а в качестве независимых переменных в регрессионную модель ступенчатым методом включались следующие параметры: мужской пол, возраст (лет), индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (см), уровень систолического и диастолического артериального давления (мм рт. ст.), курение, наличие перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда, общий холестерин (ммоль/л), триглицериды (ммоль/л), ЛПНП (ммоль/л), липопротеины высокой плотности – ЛПВП (ммоль/л), уровень гомоцистеина сыворотки крови (мкмоль/л), С-реактивный белок (мг/л), шаперонная активность (%), маркеры окислительного стресса: АДФГн (усл. Ед/мг),

КДФГн (усл. Ед/мг), АДФГо (усл. Ед/мг), КДФГо (усл. Ед/мг), супероксиддисмутаза (%).

Первой переменной в уравнение регрессии была включена шаперонная активность, что говорит о ее высокой прогностической значимости среди представленных показателей. Пошаговая итерация закончилась на 5-й итерации. В модель-5 оказались включены шаперонная активность БТШ70, гомоцистеин, ЛПНП, окружность талии, КДФГо. Достоверность корреляционных связей подтвердили выявленные в данной модели GLM ($p < 0,05$) ассоциации указанных биомаркеров и окружности талии с фактом наличия коронарного атеросклероза (табл. 1). Скорректированный R^2 для этой модели составил 78,5%, $F=39,025$, $p < 0,0001$.

Как видно из табл. 1, модуль стандартизированного коэффициента регрессии для шаперонной активности БТШ70 в рамках данной модели самый высокий, что подтверждает высокий уровень взаимосвязи шаперонной активности БТШ70 и коронарного атеросклероза. Отрицательное значение коэффициентов регрессии шаперонной активности БТШ70 говорит о том, что чем выше выраженность коронарного атеросклероза, тем ниже уровень шаперонной активности БТШ70.

Такой высокий уровень взаимосвязи шаперонной активности БТШ70 и коронарного атеросклероза в рамках данных регрессионных моделей позволил сделать предположение о возможности создания упрощенной модели диагностики исключительно на основе определения шаперонной активности БТШ70. Был применен метод ROC-анализа для определения диагностической ценности шаперонной активности БТШ70, где в качестве одного независимого предиктора коронарного атеросклероза выступил уровень шаперонной активности БТШ70.

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,929 \pm 0,014$, 95% ДИ $0,888-0,947$ при $z=29,63$, $p < 0,0001$ (рис. 3). Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой прогностическая способность данной модели была оценена как отличная. По характеристической кривой было определено оптимальное пороговое значение, соответствующее требованию о максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Оно составило 68,46%. Таким образом, при уровне шаперонной активности БТШ70 равном или меньше 68,46% модель предсказывает наличие поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 87,13% и специфичностью 90,76%.

Представленная модель прогнозирования диагностики коронарного атеросклероза по уровню шаперонной активности БТШ70 при выбранном пороге отсечения $\leq 68,46\%$ демонстрирует хорошие характеристики: высокие чувствительность и специфичность, низкое отношение правдоподобия отрицательного результата и высокое положительного результата, высокую положительную прогностическую ценность и несколько меньшую отрицательную, что допустимо с учетом тяжести прогнозируемого положительного состояния наличия коронарного атеросклероза (табл. 2).

Обсуждение

Выявление пациентов с ранним развитием коронарного атеросклероза остается глобальной проблемой. В связи с этим актуальным представляется более детальное изучение развития данного состояния.

Шаперонная активность – это способность БТШ

сыворотки крови связываться с поврежденными или восстановленными белковыми молекулами, а также транспортировать их через внутриклеточные мембраны и экспонировать их белок-модифицирующими системами [11]. В нашем исследовании установлено снижение уровня шаперонной активности при наличии коронарного атеросклероза, а также значимая взаимосвязь с индексом Gensini. В ряде работ показано наличие взаимосвязи между БТШ70, которые и обладают шаперонной активностью, и сердечно-сосудистыми заболеваниями [12]. В экспериментальных работах установлено, что гиперэкспрессия шаперонов защищает сердце от ишемического и реперфузионного повреждения, а снижение экспрессии увеличивает гибель кардиомиоцитов [13]. Рандомизированное исследование (E. Dulín и соавт., 2010) продемонстрировало, что внеклеточные БТШ были значительно ниже в популяции с атеросклерозом и что оба белка могут служить в качестве биомаркеров для прогрессирования атеросклеротического заболевания [14].

Выводы

В ходе исследования выявлены достоверные различия между группами с коронарным атеросклерозом и без него по уровню шаперонной активности БТШ70. Определена достоверная взаимосвязь между уровнем шаперонной активности БТШ70 и выраженностью коронарного атеросклероза. Выявленный порог шаперонной активности БТШ70 может рассматриваться в качестве возможного маркера выраженности коронарного атеросклероза.

Финансовая поддержка. Научная работа выполнена на средства гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (грант №МК-552.2018.7).

Sources of funding. This work was partially supported by the Council on Grants of the President of the Russian Federation for the state support of young scientists (Grant MK-552.2018.7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Еременко Н.В. и др. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза. *Кардиология*. 2011; 3: 42–6. [Ragino Iu.I., Cherniavskii A.M., Eremanko N.V. et al. Ključevye laboratorno-diagnostičeskie biomarkery koronarnogo ateroskleroza. *Kardiologija*. 2011; 3: 42–6 (in Russian).]
2. Рудакова Д.М., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А. Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом: факторы риска, роль миокардиальных цитопротекторов. *Доктор.ру*. 2017; 10 (139): 15–20. [Rudakova D.M., Veselovskaia N.G., Chumakova G.A. Koronarnyj ateroskleroza u mužčbin s metaboličeskim sindromom: faktory riska, rol' miokardial'nykh tsitoprotektorov. *Doktor.ru*. 2017; 10 (139): 15–20 (in Russian).]
3. Negre-Salvavre A, Auge N, Camare C et al. Dual signaling evoked by oxidized LDLs in vascular cells. *Free Radic Biol Med* 2017; 106: 118–33.
4. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol* 2017; 22: 361–403.

5. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В. Молекулярные, клеточные и системные механизмы протективной функции белка теплового шока 70 кДа. *Нейронауки*. 2005; 2 (2): 3–25. [Pastukhov Yu.F., Ekimova I.V. Molekuliarnye, kletochnye i sistemnye mekhanizmy protektivnoi funktsii belka teplovogo shoka 70 kDa. *Neironauki*. 2005; 2 (2): 3–25 (in Russian).]
6. Martin-Ventura JL, Leclercq A, Blanco-Colio LM et al. Low plasma levels of HSP70 in patients with carotid atherosclerosis are associated with increased levels of proteolytic markers of neutrophil activation. *Atherosclerosis* 2007; 194: 334–41.
7. Xie F, Zhan R, Yan LC et al. Diet-induced elevation of circulating HSP70 may trigger cell adhesion and promote the development of atherosclerosis in rats. *Cell Stress Chaperones* 2016; 21: 907–14.
8. Bielecka-Dabrowa A. HSP 70 and atherosclerosis—protector or activator? *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 307–17.
9. Gensini Goffredo G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606. DOI: 10.1016/S0002-9149(83)80105-2
10. Борзова ВА. Механизмы защитного действия шаперонов при агрегации белков. Дис. ... канд. биол. наук; инст. биохимии им. А.Н. Баха. М., 2016. [Borzova VA. Mekhanizmy zashchitnogo deistviia shaperonov pri agregatsii belkov. Dis. ... kand. biol. nauk; inst. biokhimii im. A.N. Bakha. M., 2016 (in Russian).]
11. Morimoto RI, Kline MP, Bimston DN, Cotto JJ. The heat-shock response: regulation and function of heat-shock proteins and molecular chaperones. *Essays biochem* 1997; 32: 17–29.
12. Котова ЮА, Зуикова АА, Пашков АН и др. Шаперонная активность в диагностике коронарного атеросклероза. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018; 17 (3): 563–6. [Kotova YuA, Zuikova AA, Pashkov AN. et al. Shaperonnaia aktivnost' v diagnostike koronarnogo ateroskleroza. Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2018; 17 (3): 563–6 (in Russian).]
13. Willis MW, Patterson C. Hold me tight: the role of HSP family of chaperones in cardiac disease. *Circulation* 2010; 122 (17): 1740–51.
14. Dulin E, Garcia-Barreno P, Guisasaola MC. Extracellular heat shock protein 70 (HSPA1A) and classical vascular risk factors in a general population. *Cell Stress Chaperones* 2010; 15 (6): 929–37.

Информация об авторе / Information about the author

Котова Юлия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: kotova_u@inbox.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-0236-2411

Зуикова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: zuikova-terapia23@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2392-3134

Пашков Александр Николаевич – д-р биол. наук, проф., зав. каф. биологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: vgma-pashkov@yandex.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2454-0397

Julia A. Kotova – Cand. Sci. (Med.), N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: kotova_u@inbox.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-0236-2411

Anna A. Zuikova – D. Sci. (Med.), Full Prof., N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: zuikova-terapia23@mail.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2392-3134

Alexander N. Pashkov – D. Sci. (Biol.), Full Prof., N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: vgma-pashkov@yandex.ru; ORCID: orcid.org/0000-0003-2454-0397

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Предотвращение развития гипогликемии: современные возможности

Е.В. Доскина¹, Б.М. Танхилевич²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

✉ Evd-evd2008@yandex.ru

Аннотация

В России, так же как и во всем мире, отмечается постоянное увеличение распространенности сахарного диабета (СД). Российская Федерация входит в топ 10 стран с самым высоким числом взрослого населения, больного СД. Частота развития гипогликемических состояний остается крайне высокой, несмотря на доступные методы самоконтроля гликемии и большое разнообразие сахароснижающих препаратов. Так, по данным таких исследований, как URPS, ACCJRD, VADT, ADVANCE, частота гипогликемических состояний составляла от 0,7 до 16% в зависимости от вида терапии. Независимо от тяжести гипогликемии они приводят к снижению качества жизни больных, увеличению массы тела, развитию когнитивного дефицита и/или деменции, судорожного синдрома, сердечно-сосудистых катастроф, увеличивают частоту госпитализаций и затраты на лечение СД, а также способствуют увеличению риска травматизма. Важным инструментом в управлении СД является самоконтроль гликемии. Современные глюкометры должны отвечать потребностям пациента – быть информативными, точными, удобными в использовании. Для своевременного выявления гипогликемии большое значение имеет точность глюкометра.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, самоконтроль, глюкометр, глюкометр Контур Плюс Уан.

Для цитирования: Доскина Е.В., Танхилевич Б.М. Предотвращение развития гипогликемии: современные возможности. CardioСоматика. 2019; 10 (3): 65–70. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190501

Hypoglycemia Prevention: Current Opportunities

Elena V. Doskina¹, Boris M. Tankhilevich²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin City Clinical Hospital

✉ Evd-evd2008@yandex.ru

Abstract

In Russia, as well as throughout the world, there is a constant increase in the prevalence of diabetes mellitus (DM). The Russian Federation is in the top 10 countries with the highest number of adults with diabetes. The incidence of hypoglycemic conditions remains extremely high, despite the available methods of self-control of glycemia and a wide variety of sugar-lowering drugs. So, according to studies such as URPS, ACCJRD, VADT, ADVANCE, the frequency of hypoglycemic conditions ranged from 0.7 to 16%, depending on the type of therapy. Regardless of the severity of hypoglycemia, they lead to a decrease in the quality of life of patients, weight gain, the development of cognitive deficits and / or dementia, convulsive syndrome, cardiovascular catastrophes, increase the frequency of hospitalizations and the costs of treating diabetes, and also increase the risk of injury. The main tool in managing diabetes is self-monitoring of glycemia. Modern blood glucose meters must meet the needs of the patient – to be informative, accurate, convenient to use. For the timely detection of hypoglycemia, the accuracy of the glucometer is of great importance.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, self-monitoring, glucometer, glucose meter Contour Plus One.

For citation: Doskina E.V., Tankhilevich B.M. Hypoglycemia Prevention: Current Opportunities. CardioСоматика. 2019; 10 (3): 65–70. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190501

В России, так же как и во всем мире, отмечается постоянное увеличение распространенности сахарного диабета (СД). Российская Федерация входит в топ 10 стран с самым высоким числом взрослого населения, больного СД [1]. Это 5-е место – 12,1 млн человек. По данным Федерального регистра СД в РФ на окончание 2018 г. состояли на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения), из них у 92% (4 238 503) регистрировался СД 2-го типа, 6% (256 202) – СД 1-го типа и 2% (89 870) – другие типы СД, в том числе у 8006 женщин – гестационный СД. Наиболее опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, арте-

рий нижних конечностей. Именно эти осложнения – основная причина инвалидизации и смертности больных СД. Классическое проспективное исследование, посвященное изучению влияния гликемического контроля на развитие осложнений у пациентов с СД 2-го типа в Великобритании (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS), продемонстрировало положительное влияние снижения уровня гликированного гемоглобина на основные макро- и микрососудистые осложнения СД (табл. 1) [2].

Анализ клинических исследований [3, 4] продемонстрировал ассоциированность развития осложнений СД (в большей степени сердечно-сосудистых) как с тощаковой, так и с постпрандиальной гипергликемией.

Риск	Снижение риска развития (%)
Поражения зрения	На 35
Поражения почек	35
Поражение нервной системы	35
Все осложнения	25
Смертность от осложнений СД	25
Общая смертность	7

Возможности самоконтроля		Сложности и ограничения	
для пациента	для врача	для пациента	для врача
Оценка эффективности терапии		Инвазивная процедура	Отсроченность в оценке результатов
Инструмент для достижения и поддержания адекватного гликемического контроля	Инструмент для выбора и подбора сахараснижающей терапии (препарат, дозировка, время приема и др.)	Стресс	Не всегда «адекватная» или правдивая передача данных врачу (запись в дневник самоконтроля не соответствующих показаниям глюкометра данных)
Выявление гипергликемизирующих факторов		Финансовое бремя (относительное)	Необходимость учета дополнительных факторов, влияющих на точность исследования
Быстрая оценка уровня гликемии		Болевые ощущения/повышенная чувствительность	
Возможность определения гликемии натощак и постпрандиально		Необходимость постоянно иметь глюкометр «под рукой»	
Возможность определения гипогликемии в любое время суток			

Основным инструментом в управлении СД является самоконтроль гликемии. Информативность и важность самоконтроля как для пациента, так и для лечащего врача не вызывают сомнения (табл. 2) [5–9], однако имеют место сложности и ограничения в проведении тестирования и контроля гликемии.

При анализе результатов самоконтроля гликемии крайне важно учитывать следующие факторы:

1. Концентрация глюкозы на 10–15% выше в плазме, чем в цельной крови, подавляющее большинство глюкометров, представленных на российском рынке, откалиброваны по плазме.
2. Внешние условия – обычно приборы работают с приемлемой точностью на высоте до 3 000 м над уровнем моря, при температуре 10–40°C и показателях влажности 10–90%.
3. Гематокрит. Наиболее точно большинство тест-полосок работает при гематокрите, находящемся в диапазоне от 30 до 55%. При его низких значениях (например, при анемии у пациентов, находящихся на диализе) результаты будут завышены. В то же время при высоких показателях (например, при полицитемии, выраженной дегидратации), показатели будут занижены.
4. Ацидоз может приводить к ложнозаниженным результатам. Алкалоз, наоборот, завышает значения глюкозы крови на глюкометре.
5. Гиперлипидемия – высокие концентрации холестерина (выше 18 ммоль/л) и/или триглицеридов (выше 34 ммоль/л) могут привести к занижению уровня гликемии.
6. Концентрация кислорода в крови – при снижении насыщения крови кислородом (например, при хронических обструктивных заболеваниях легких) отмечается завышение показателей гликемии, а у пациентов, получающих оксигенотерапию, уровень глюкозы в крови может оказаться заниженным.

7. Прием лекарственных препаратов. Аскорбиновая кислота в концентрациях, значительно превышающих физиологические, ацетаминофен, леводопа, лекарственные средства, содержащие другие углеводы (мальтоза, ксилита, галактоза, икодекстрин), некоторые иммуноглобулины, применение растворов для перитонеального диализа искажают показатели гликемии [10].

Для реализации задач в плане поддержания целевых значений гликемии современные средства самоконтроля – глюкометры – должны не только обладать высокой точностью, но минимизировать болевые ощущения и быть максимально удобными для пользователей. В 2010 г. S. Kocher и соавт. опубликовали данные по оценке точности 27 систем контроля уровня глюкозы в крови согласно DIN EN ISO 15197. Результаты разочаровали и насторожили, только 16 из них удовлетворили минимальным требованиям стандарта. В 2013 г. установлены новые требования к точности средств гликемического контроля – ISO (International Standardization Organization) 15197:2013 In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (IDT). В соответствии с приказом Министерства промышленности и торговли РФ и Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.04.2015 №299-ст впервые утвержден ГОСТ Р ИСО 15197–2015 «Тест-системы для диагностики in vitro». Начало действия «Требований к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета» – 1 июня 2016 г. Согласно данному стандарту 95% результатов измерений гликемии должны находиться в диапазоне $\pm 0,83$ ммоль/л от результатов, полученных контрольным методом, при концентрации глюкозы в крови ниже 5,55 ммоль/л и в диапазоне $\pm 15\%$ при уровне глюкозы в крови



Взгляните на диабет в новом свете!

Присоединяйтесь к новой эре умного контроля диабета

- Беспроводная передача данных (Bluetooth[®]) на смартфон, на котором установлено мобильное Приложение CONTOUR[™] DIABETES (Контур Диабитис)*
- Возможность добавлять информацию к показаниям уровня глюкозы в крови
- Высокая точность результатов
- Технология взятия образца крови Second-Chance[™] («Второй Шанс») предлагает в течение 60 секунд дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения.
- Незамедлительная обратная связь при помощи smartLIGHT[™] («Умная ПОДСВЕТКА»)
- Использует только тест-полоски CONTOUR[™] PLUS (Контур Плюс)

Для получения дополнительной информации посетите сайт www.contourplusone.ru

Телефон Горячей линии:
8-800-200-44-43 | info.ru@ascensia.com
www.contourplusone.ru | diabetes.ascensia.com.ru

РУ № ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г.
РУ № РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

Один результат позволяет принимать немедленные решения по контролю диабета



РЕКЛАМА

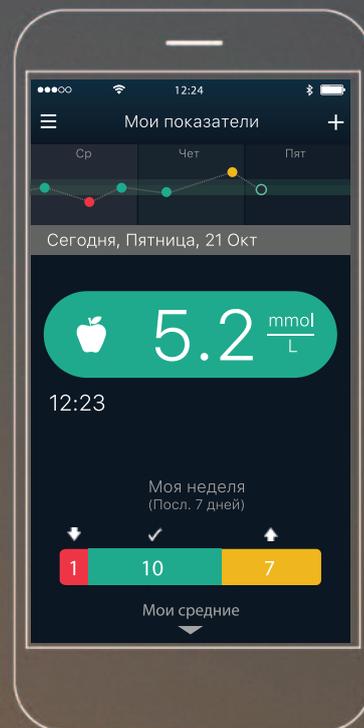
Но с течением времени каждый результат становится частью Вашей истории

Установите мобильное Приложение CONTOUR DIABETES (Контур Диабитис)

*Операционная система
не ниже Android 5.0 или iOS 8.0



Apple и логотип Apple являются товарными знаками компании Apple Inc., зарегистрированными в США и других странах.
App Store является маркой сервисного обслуживания компании Apple Inc.
Google Play является зарегистрированным товарным знаком компании Google Inc.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Таблица 3. Частота ГГС по данным разных исследований [2, 6, 7]
Table 3. The frequency of HGS according to various studies [2, 6, 7]

Исследование	Длительность наблюдения, годы	Частота гипогликемии на терапии (%)	
		стандартной	интенсифицированной
URPDS	10	0,7	1,1
ACCJRD	3,5	5,1	16,2
VADT	5,6	3,1	8,5
ADVANCE	5	1,5	2,7

5,55 ммоль/л и более. Таким образом регулярный контроль точностных характеристик глюкометров позволяет стимулировать высокий уровень производства.

Важным показателем качества оказания медицинской помощи пациенту с СД является отсутствие гипогликемических состояний (ГГС). Частота развития (ГГС) остается крайне высокой, несмотря на доступные методы самоконтроля гликемии и большое разнообразие сахароснижающих препаратов. Так, по данным таких исследований, как URPDS, ACCJRD, VADT, ADVANCE, частота ГГС составляла от 0,7 до 16% в зависимости от вида терапии (табл. 3) [2, 11, 12]. Однако важно отметить, что приводятся данные по тяжелым гипогликемиям (ТГ).

Понятие «гипогликемия» включает в себя все эпизоды снижения уровня глюкозы, которые могут принести потенциальный вред организму не только путем прямого воздействия, но и вследствие нарушения контррегуляции и чувствительности к гипогликемиям. Согласно классификации гипогликемий (М.И. Балаболкин, 1989) выделяют:

I. Голодовую гипогликемию (натощак).

1. С повышением уровня инсулина в крови: органический пшеринсулинизм (инсулинома; гиперплазия β -клеток; β -клеточная карцинома; инсулинома в сочетании с другими аденомами из клеток АПУД-системы); экстрапанкреатические опухоли, секретирующие инсулин или инсулиноподобные вещества; ункциональный пшеринсулинизм новорожденных, родившихся от матерей, страдающих СД; аутоиммунная гипогликемия; эритробластоз плода.

2. Без повышения уровня инсулина в крови: врожденные энзимопатии – гликогеноз I типа (дефицит глюкозо-6-фосфатазы); гликогеноз III типа (дефицит амило-1,6-глюкозидазы); гликогеноз IV типа (дефицит фосфорилазы печени); дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы; недостаточность контринсулярных гормонов: кортикотропина и глюкостероидов (гипопитуитаризм и болезнь Аддисона); глюкагона, катехоламинов; гормонов щитовидной железы (гипотиреоз), соматотропина (гипофизарный нанизм, изолированная недостаточность соматотропина); диффузные заболевания печени, хроническая печеночная недостаточность; паранеопластические гипогликемии при опухолях внепанкреатической локализации.

II. Реактивную гипогликемию:

1. С повышением уровня инсулина в крови: гипогликемия, стимулируемая глюкозой; после хирургических операций на желудке; вегетативная дистония; СД (начальные состояния); лейцинстимулируемая гипогликемия (повышение чувствительности β -клеток к лейцину).

2. Без повышения инсулина в крови: галактоземия (дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы); врожденная интолерантность к фруктозе (дефицит фруктозо-1-фосфатазы); недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы.

III. Гипогликемию экзогенной природы:

1. Ятрогенная гипогликемия, обусловленная введением инсулина, приемом избыточного количества гипогликемизирующих препаратов или гиперчувствительностью к ним.

2. Этаноловая гипогликемия.

3. Гипогликемия вследствие приема салицилатов, некоторых антибиотиков (окситетрациклина), сульфаниламидов и других препаратов.

Согласно клинической классификации ГГС (P. Creger, 1992, с изменениями) выделяют:

1) тощакую (голодовую) гипогликемию:

- эндогенный гиперинсулинизм (инсулинома, гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы – незидиобластоз, эктопическая продукция инсулина или инсулиноподобных факторов);
- токсическая гипогликемия (инсулин, производные сульфаниламидов, алкоголь, пентамин, хининдин, салицилаты и др.);
- тяжелая органная недостаточность (печеночная, сердечная, почечная недостаточность, сепсис);
- гормональная недостаточность (надпочечниковая недостаточность, недостаточность гормона роста);
- не- β -клеточные опухоли (мезенхимомы, печени, коры надпочечников);
- гипогликемии у детей (неонатальная гипогликемия, гликогенозы, кетогенная гипогликемия);

2) постпрандиальную (реактивную, функциональную) гипогликемию:

- постпрандиальный гипогликемический синдром;
- при нарушении моторики (пассажа пищи) желудочно-кишечного тракта;
- идиопатический постпрандиальный гипогликемический синдром;
- дефекты ферментов углеводного обмена (галактоземия, непереносимость фруктозы);
- аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата).

Известный факт, что некоторые пациенты с постоянным неудовлетворительным гликемическим контролем испытывают симптомы гипогликемии при уровне глюкозы плазмы выше 3,9 ммоль/л. Эти симптомы вызывают состояние дистресса и ограничивают достижение оптимального гликемического контроля. Однако больные с осложненным течением СД – диабетической полинейропатией – не ощущают субъективных симптомов гипогликемии. В отечественных рекомендациях по ведению пациентов [13], страдающих СД, гипогликемия характеризуется как снижение глюкозы плазмы менее 2,8 ммоль/л, сопровождающееся определенной клинической симптоматикой, или ниже 2,2 ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов.

Независимо от тяжести гипогликемии они приводят к снижению качества жизни больных, увеличению массы тела, развитию когнитивного дефицита и/или деменции, судорожного синдрома, сердечно-сосудистых катастроф, увеличивают частоту госпитализаций и затраты на лечение СД, а также способствуют увеличению риска травматизма [14–17].

Важно отметить, что повторные эпизоды гипогликемии, даже легкой степени, способствуют формированию у больных (особенно пожилых) феномена нарушенного распознавания гипогликемии [18, 19].

По данным ряда авторов [13, 16, 20, 21], лишь ТГ критерием которых является необходимость участия других лиц в помощи больному [13, 20], тесно ассоциированы с риском сердечно-сосудистых событий и летальностью [16, 18, 21]. ТГ оказывают существенное негативное влияние на состояние углеводного обмена, что связано с уменьшением комплаентности больных, нарушением диетических рекомендаций, а также снижением когнитивных функций у пациента. Все это также снижает качество жизни не только самого больного СД, но и его родственников.

В основе патогенеза начальных симптомов гипогликемии лежит гипоксия корковых отделов головного мозга. В дальнейшем происходит мощная стимуляция автономной нервной системы, высвобождение большого количества катехоламинов, что в совокупности оказывает значительный гемодинамический эффект, потенцирование гемостаза и коагуляции. Эти процессы могут приводить к изменениям регионарного кровотока и провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию, вызывая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность или инсульт. Однако опасность заключается не только в острых сосудистых катастрофах. Лишняя мозг глюкозы, гипогликемия ведет к долгосрочным нарушениями восприимчивости и памяти. ТГ приводят к выраженным когнитивным нарушениям, по этой причине они особенно опасны в пожилом возрасте, а также при наличии сопутствующих заболеваний.

Высвобождение катехоламинов в ответ на гипогликемию ведет к снижению уровня калия плазмы, что отражается на изменениях электрокардиограммы, включая удлинение интервала QT, и процессах реполяризации миокарда, что у ряда пациентов может приводить к возникновению сердечных аритмий. Из результатов исследования VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) известно, что ТГ являются предикторами развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [22]. В то же время ТГ являются одной из причин клинической инертности, в том числе «психологической инсулинорезистентности» врачей, что позволило многим авторам считать данный фактор важнейшим барьером для достижения целей гликемического контроля [21, 22].

Проведено анкетирование пациентов с СД 2-го типа и острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, из 35 больных 25 (71,4%) в своих ответах ориентировались на клинические проявления гипогликемий, в том числе 31,4% (n=10) не имели дома собственных глюкометров, 14,3% – обладали глюкометрами, но систематически не имели тест-полосок к ним, 20% – боялись уколов (таким образом проводили самоконтроль периодически), и 45% – в принципе не видели необходимости в измерении уровня гликемии. При анализе кратности самоконтроля гликемией из всех опрошенных пациентов:

- 51,4% измеряют ее 1 раз в месяц в поликлинике по месту жительства;
- 14,3% – 2–3 раза в месяц;
- 34,3% – 1 раз в неделю;
- 25,7% – 2–3 раза в неделю;
- 4% – не контролируют гликемию вообще;
- 8,5% – осуществляет ежедневный самоконтроль;
- 13,2% – бессистемно проводят самоконтроль.

При анализе результатов опроса пациентов, что могло бы повлиять на частоту измерений и пользование глюкометром, ответы были ранжированы следующим образом (пациент мог выбрать несколько ответов):

- 97,1% – точность показателей;
- 94,3% – доступность (низкая цена, наличие тест-полосок в аптеке, возможность получения их бесплатно);
- 88,6% – простота в управлении и использовании;
- 60% – отметили, минимальное количество крови для анализа, таким образом менее болезненный прокол и забор крови;
- 54,3% – возможность передачи данных врачу дистанционно;
- 54,3% – наличие дополнительных функций;
- 45,7% – возможность фиксировать и отмечать, когда сделано измерение, до еды или после;
- 22,8% – компактность и легкость (возможность брать с собой).

Отрадно, что практически все эти требования находят свое отражение в современных моделях глюкометров. Так, в глюкометре Контур Плюс Уан (Contour™ Plus One) для измерения глюкозы крови применяется мультиимпульсная технология, что повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови и делает точность прибора сопоставимой с лабораторной [23]. В сравнительном исследовании глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал наименьший MARD (среднее абсолютное отклонение от референтного значения), в том числе и при низких концентрациях глюкозы $\leq 4,4$ ммоль/л, что важно при диагностике гипогликемии [24].

Важным преимуществом глюкометра Контур Плюс Уан является увеличение временного промежутка технологии «Второй шанс» до 60 с, в течение которых на тест-полоску можно повторить забор крови, в случае если с первого раза было нанесено недостаточное ее количество (что позволяет не прокалывать палец дважды и снижает страх пациента перед болезненными ощущениями). Несмотря на компактные габариты и массу (36 г), глюкометр оснащен крупным экраном с весьма большими цифрами и подсветкой (что позволяет пользоваться им пациентам с офтальмологическими осложнениями СД, а также проводить ночной контроль гликемии).

Глюкометр Контур Плюс Уан – это современное устройство, которое интегрируется с мобильным Приложением Contour™ Diabetes, являющимся по сути многофункциональным электронным вариантом дневника пациента, позволяющим по-новому проводить самоконтроль. Это дает возможность не только добавлять полезную информацию, но и в ряде случаев визуализировать ее с помощью фотографий. Благодаря Приложению можно:

- оставлять примечания о съеденном, хлебных единицах, используемых лекарствах и их дозировках, физической активности;
- строить графики с динамикой изменения сахара в крови;
- рассчитывать среднее значение за 7, 14, 30 и 90 дней.

Важно, что, используя функцию отчетов, пациент может предоставлять врачу в электронном виде достоверную информацию, которая синхронизируется непосредственно из Приложения Contour™ Diabetes.

Существенным новшеством глюкометра является «Умная подсветка» порта для установки тест-полосок, способная цветом сигнализировать пациенту, что показание уровня глюкозы в крови находится:

- в пределах целевого диапазона (зеленый цвет);
- выше целевого диапазона (желтый цвет);
- ниже целевого диапазона (красный цвет).

Световой индикатор прибора горит тремя цветами (принцип светфора), одновременно в мобильном Приложении отображаются результат с аналогичным цветом и подсказки к действию, если это необходимо, благодаря чему пациент или его родственники могут быстро и визуально ориентироваться в изменениях показаний уровня глюкозы в крови, которые находятся в пределах диапазона целевого значения, выше или ниже него. Глюкометр Контур Плюс Уан отличается большой памятью, способная вместить 800 результатов измерений (с указанием времени и даты), есть возможность использования напоминаний об измерениях.

Таким образом, в глюкометре Контур Плюс Уан реализованы практически все требования больных СД, что позволяет проводить самоконтроль на более высоком уровне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Атлас диабета IDF (7-е изд.). 2015. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas> [Atlas diabeta IDF (7-e izd.). 2015. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas> (in Russian).]
2. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352 (9131): 837–53.
3. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 2237–43.
4. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–40.
5. Guerci B, Drouin P, Grange V et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Acti-ve (ASIA) study. *Diabet Metab* 2003; 29: 587–94.
6. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 671–81.
7. Martin S, Schneider B, Heinemann L et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49: 271–8.
8. Muchmore DB, Springer J, Miller M. Self-monitoring of blood glucose in overweight type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 1994; 31: 215–9.
9. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966–2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 173–84.
10. Майоров АЮ, Мельникова ОГ, Филиппов ЮИ. Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент лечения сахарного диабета. *Мед. совет.* 2013, 1: 90–7. [Maiorov AYu, Mel'nikova O.G., Filippov Yu.I. Samokontrol' glike-mii – neot'emlemyi komponent lecheniia sakhar'nogo diabeta. *Med. sovet.* 2013, 1: 90–7 (in Russian).]
11. Veterans Affairs Diabetes Trial Study Group. Ethnicity, race, and clinically significant macular edema. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86 (2): 104–10.
12. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Rationale and design for the blood pressure intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99 (Suppl): 44–55.
13. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. 9-й вып. М., 2019. [Clinical recommendations "Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus". Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoï, A.Yu.Maiorova. 9-i vyp. Moscow, 2019 (in Russian).]
14. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabet Care* 2010; 33: 1389–94.
15. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabet Care* 2012; 35: 1814–6.
16. Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. Heller Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410–8.
17. Holstein A, Patzer OM, Machalke K et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997–2000 and 2007–2010. A German longitudinal population-based study. *Diabet Care* 2012; 35 (5): 972–5.
18. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M et al. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2009; 32: 1513–7.
19. Brierley EJ, Broughton DL, James OF, Alberti KG. Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counter-regulatory response. *QJM* 1995; 88: 439–45.
20. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabet Care* 2012; 35: 1814–6.
21. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabet Care* 2010; 33: 1389–94.
22. Veterans Affairs Diabetes Trial Study Group. Ethnicity, race, and clinically significant macular edema. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86 (2): 104–10.
23. Контур Плюс. Руководство пользователя. Байер, 2013. [Contour Plus. User's manual. Bayer, 2013. (in Russian).]
24. Dunne N et al. Accuracy Evaluation of CONTOUR PLUS Compared With Four Blood Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Ther* 2015; 6: 377–88.

Информация об авторах / Information about the authors

Доскина Елена Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии, врач высшей квалификационной категории, врач-эндокринолог, диабетолог, диетолог, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Evd-evd2008@yandex.ru

Танхилевич Борис Марленович – канд. мед. наук, врач высшей квалификационной категории, зав. отд-нием анестезиологии-реанимации №43 ГБУЗ «ГКБ им С.П. Боткина», врач анестезиолог-реаниматолог

Elena V. Doskina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: Evd-evd2008@yandex.ru

Boris M. Tankhilevich – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Оценка качества жизни у пациентов старшего возраста, перенесших хирургическую коррекцию стеноза аортального клапана

А.Н. Молчанов^{1,2}, В.В. Ромашкин², И.А. Урванцева^{1,2}

¹БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;

²БУ ХМАО АО – Югры «Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии"», Сургут, Россия

✉amolchanov432@gmail.com

Аннотация

Цель. Провести сравнительный анализ качества жизни пациентов в отдаленном периоде после хирургической коррекции стеноза аортального клапана, перенесших транскатетерное протезирование аортального клапана, с результатами больных, перенесших протезирование аортального клапана бесшовным биологическим протезом в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 251 пациента старшей возрастной группы со стенозом аортального клапана и динамическое наблюдение в среднеотдаленном и отдаленном послеоперационном периоде за этой категорией лиц. Средний возраст пациентов на момент обращения составлял 67,62±9,94 года. В 1-ю группу вошли 128 пациентов, которым выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана. В свою очередь, 2-я группа разделена на 2 подгруппы: в подгруппу А вошли 56 пациентов, которым вследствие тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии EuroSCORE II более 20% и STS SCORE более 10%, противопоказано протезирование аортального клапана стандартным открытым способом в условиях искусственного кровообращения. В подгруппу В вошли 72 пациента с риском исхода оперативного вмешательства EuroSCORE II менее 20% и STS SCORE менее 10%. Пациенты 2-й группы (n=123) были сопоставимы с подгруппой В по тяжести основного заболевания EuroSCORE II менее 20% и STS SCORE менее 10%. Всем пациентам 2-й группы выполнено протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения. Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36 через 12, 24, 36, 48 и 60 мес после операции.

Результаты. Наибольший прирост общего суммарного балла качества жизни по опроснику SF-36 в послеоперационном периоде отмечался в подгруппе А – в 3 раза ($p=0,000001$), а в подгруппах В и II составлял 2,66 раза ($p=0,0000011$). К концу периода наблюдения наибольший суммарный балл зафиксирован в подгруппе В, в подгруппе А он был ниже на 3% ($p=0,95$), во 2-й группе – на 2,4% ($p=0,97$). Установлена корреляционная связь средней степени между суммарным баллом, отражающим качество жизни пациентов после протезирования аортального клапана, и показателем фракции выброса ($R=0,23$; $p=0,034$), а также массой миокарда левого желудочка ($R=-0,25$; $p=0,028$) и ударным объемом ($R=0,29$; $p=0,021$) по данным эхокардиографии.

Выводы. Таким образом, несмотря на ряд сложностей, которые наблюдались после хирургической коррекции аортального стеноза у пациентов старшей возрастной группы, в том числе наличие сопутствующей соматической патологии, выраженных изменений сердца по данным эхокардиографии, анализ показателей качества жизни демонстрирует положительный эффект оперативного лечения со значительным улучшением качества жизни.

Ключевые слова: стеноз аортального клапана, транскатетерное протезирование аортального клапана, качество жизни.
Для цитирования: Молчанов А.Н., Ромашкин В.В., Урванцева И.А. Оценка качества жизни у пациентов старшего возраста, перенесших хирургическую коррекцию стеноза аортального клапана. CardioСоматика. 2019; 10 (3): 71–78. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190569

Original Article

Evaluation of quality of life in elderly patients moving surgical correction of aortal valve stenosis

Andrey N. Molchanov^{1,2}, Valery V. Romachkin², Irina A. Urvantseva^{1,2}

¹Surgut State University, Surgut, Russia;

²District Cardiological Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

✉amolchanov432@gmail.com

Abstract

Aim. Conduct a comparative analysis of the patient's quality of life in the long-term period after surgical correction of aortic valve stenosis after undergoing transcatheter aortic valve replacement with the results of patients undergoing aortic valve replacement with a seamless biological prosthesis under artificial blood circulation.

Materials and methods. A comprehensive examination and dynamic observation in the middle and late postoperative period for 251 patients of the older age group with aortic stenosis was performed. The average age of patients at the time of treatment was 67.62±9.94 years. Group 1 included 128 patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. In turn, Group 1 is divided into two subgroups. Subgroup A consisted of 56 patients, due to the severity of the underlying disease, concomitant pathology EuroSCORE II more than 20% and STS SCORE more than 10%. Subgroup B consisted of 72 patients with a risk of outcome of EuroSCORE II surgical intervention less than 20% and STS SCORE less than 10%. Group 2 patients (n=123) were comparable to subgroup B by the severity of the underlying disease EuroSCORE II less than 20% and STS SCORE less than 10%. All patients in gro-

up II underwent aortic valve replacement under artificial circulation. To assess the quality of life, the SF-36 questionnaire was used 12, 24, 36, 48 and 60 months after surgery.

Results. The greatest increase in the total total score in the postoperative period was noted in subgroup A – 3 times ($p=0.000001$), and in subgroups B and II was 2.66 times ($p=0.0000011$). By the end of the observation period, the highest total score was recorded in subgroup B, in subgroup A it was lower by 3% ($p=0.95$), in group 2 – by 2.4% ($p=0.97$). A correlation is established between the average degree between the total score, reflecting the quality of life of patients after aortic valve replacement, and the rate of ejection fraction ($R=0.23, p=0.034$), and the left ventricular myocardium mass ($R=-0.25, p=0.028$) and shock volume ($R=0.29, p=0.021$) according to echocardiography.

Conclusions. Thus, despite a number of difficulties that were observed after surgical correction of aortic stenosis in patients of the older age group, including the presence of concomitant somatic pathology, marked cardiac changes according to echocardiography, the analysis of quality of life indicators demonstrates the positive effect of surgical treatment with a significant improvement in quality of life.

Key words: aortic valve stenosis, transcatheter aortic valve replacement, quality of life.

For citation: Molchanov A.N., Romachkin V.V., Urvantseva I.A. Evaluation of quality of life in elderly patients moving surgical correction of aortic valve stenosis. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (3): 71–78. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190569

Введение

Пациенты пожилого возраста отличаются полиморбидностью, что значительно изменяет общую картину заболевания, диагностики и подбора оптимального лечения. Таких лиц следует выделять в особую группу, что поможет значительно улучшить диагностику и лечение, а также качество жизни (КЖ) больных [1, 2].

Как известно, в последнее время значительно возросло число пожилых пациентов в общей популяции. В связи с данным фактом ожидается увеличение числа больных с сердечно-сосудистой патологией [3]. Кардиохирурги в своей профессиональной деятельности отмечают повышение доли пациентов пожилого возраста с клапанной патологией. При этом лечение и реабилитация данных больных имеют ряд особенностей, связанные с особенностями как основного заболевания, так и сопутствующих [4, 5]. Проведение протезирования клапана аорты у пожилых пациентов является довольно сложным и рискованным оперативным вмешательством. Кроме того, активно обсуждается выбор метода оперативного вмешательства, а также способов защиты миокарда [6]. Все это может повлиять на результат лечения порока сердца. Немаловажная роль в процессе терапии должна отводиться и послеоперационному КЖ пациента, так как именно данный показатель в большинстве случаев свидетельствует о положительном результате операции, а также позволяет оценить состояние здоровья больного в динамике.

Цель исследования – провести сравнительный анализ КЖ пациентов в отдаленном периоде после хирургической коррекции стеноза аортального клапана, перенесших транскатетерное протезирование аортального клапана, с результатами пациентов, перенесших протезирование аортального клапана бесшовным биологическим протезом в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено комплексное обследование и динамическое наблюдение 51 пациента со стенозом аортального клапана, госпитализированного и пролеченного в Центре сердца и сосудов им. М.С. Савичевского ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (Екатеринбург), с 2012 по 2018 г. в плановом порядке. Основным диагнозом выставлялся в соответствии с российскими и американскими рекомендациями на основании анамнеза, данных физикального обследования, лабораторных данных, результатов инструментальных методов диагностики. Средний

возраст пациентов на момент обращения составлял $67,62 \pm 9,94$ года. На момент начала исследования минимальный возраст пациентов – 60 лет, а на момент окончания исследования максимальный возраст составил 79 лет. Всего в исследовании приняли участие 170 (67,7%) женщин и 81 (32,3%) мужчина.

К признакам проявления сердечной недостаточности (СН), послужившим поводом обращения для кардиологической помощи, в подавляющем большинстве относились нарастание одышки, снижение толерантности к повседневным нагрузкам, головокружение с кратковременной потерей сознания, периферические отеки, загрудинные боли при физической нагрузке.

В 1-ю группу вошли 128 пациентов, которым выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана. В свою очередь, данная группа была разделена на 2 подгруппы. В подгруппу А вошли 56 человек, которым вследствие тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии и выраженности сердечно-сосудистой недостаточности противопоказано протезирование аортального клапана стандартным открытым способом в условиях искусственного кровообращения (EuroSCORE II более 20% и STS SCORE более 10%). В подгруппу В вошли 72 пациента с риском исхода оперативного вмешательства на сердце с EuroSCORE II менее 20% и STS SCORE менее 10%. Всем пациентам было противопоказано протезирование аортального клапана открытым способом в условиях искусственного кровообращения.

Пациенты 2-й группы ($n=123$) сопоставимы с подгруппой В по возрасту (старше 60 лет), тяжести основного заболевания (EuroSCORE II менее 20% и STS SCORE менее 10%). Всем больным проведено протезирование аортального клапана бесшовным биологическим протезом в условиях искусственного кровообращения. Тактика ведения оперативного вмешательства, послеоперационного сопровождения у всех пациентов, включенных в исследование, соответствовала общепринятым стандартам, принятым в Российской Федерации.

Диапазон сроков наблюдения за больными составляла от 2 до 7 лет, в среднем $5,13 \pm 2,28$ года. С периодичностью 1 раз в 6 мес проводили сбор жалоб, физикальное исследование, лабораторные и инструментальные обследования.

Проведенное исследование носило характер открытого когортного рандомизированного контролируемого проспективного продленного. На этапе планирования диссертационной работы определены основные и дополнительные критерии включения и исключения в группы.

Таблица 1. Этиологические факторы развития порока аортального клапана у обследуемых пациентов
Table 1. Etiological factors of aortic valve disease in the examined patients

Показатели	1-я группа (n=128)				2-я группа (n=123)	
	подгруппа А (n=56)		подгруппа В (n=72)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Склеротические процессы аортального клапана	41	73,2	57	79,2	89	72,36
Врожденный порок в виде двустворчатого аортального клапана	10	17,9	13	18,1	27	21,95
Ревматизм	4	7,1	2	2,8	7	5,7

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–6: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 2. Форма поражения аортального клапана у обследуемых пациентов
Table 2. The type of aortic valve damage in the examined patients

Показатели	1-я группа (n=128)				2-я группа (n=123)	
	подгруппа А (n=56)		подгруппа В (n=72)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Стеноз аортального клапана	43	76,8	57	79,2	97	78,9
Порок аортального клапана с преобладанием стеноза	13	23,2	15	20,8	26	21,1

Таблица 3. ФК хронической СН у обследуемых пациентов по классификации NYHA
Table 3. FC of chronic heart failure in examined patients according to NYHA classification

Показатели	1-я группа (n=128)				2-я группа (n=123)	
	подгруппа А (n=56)		подгруппа В (n=72)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
I ФК	0	0	0	0	0	0
II ФК	2	3,6	2	2,8	4	2,25
III ФК	16	28,6	23	31,9	46	37,4
IV ФК	38	67,9	47	65,3	73	59,35

Таблица 4. Стадии выраженности хронической СН у обследуемых пациентов по классификации Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко
Table 4. Chronic heart failure stages in the examined patients according to the N.D. Strazhesko and V.Kh. Vasilenko classification

Показатели	1-я группа (n=128)				2-я группа (n=123)	
	подгруппа А (n=56)		подгруппа В (n=72)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Стадия I	4	7,1	5	6,9	19	15,5
Стадия IIА	48	85,7	61	84,7	95	77,2
Стадия IIБ	4	7,1	6	8,3	9	7,3

Основные критерии включения в исследование:

- 1) гемодинамически значимый стеноз аортального клапана;
- 2) возраст старше 60 лет;
- 3) добровольное информированное согласие на участие в исследовании и операцию протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения или транскатетерного протезирования аортального клапана.

Основные критерии исключения из исследования:

- 1) возраст менее 60 лет;
- 2) индекс массы тела более 40 кг/м²;
- 3) некомпенсированная сопутствующая терапевтическая и/или хирургическая патология со стороны почек, печени, желудочно-кишечного тракта, легких и системы гемостаза;
- 4) наличие злокачественных новообразований с метастазированием;
- 5) для пациентов на транскатетерное протезирование аортального клапана:
 - наличие сопутствующей ишемической болезни сердца – ИБС (гемодинамически значимое поражение коронарного русла без возможности коронарного стентирования, SYNTAX Score более 22);
 - активный клапанный инфекционный эндокардит;
 - следующие признаки по данным ультразвукового

исследования и мультиспиральной компьютерной томографии:

- а) кальциноз аортального клапана менее 2-й степени;
- б) расширение синусного отдела аорты более 45 мм;
- в) стеноз выходного отдела левого желудочка (ЛЖ) со средним градиентом более 40 мм рт. ст.;
- г) низкое расположение устьев коронарных артерий по отношению к кольцу аортального клапана (менее 1 см);
- д) гипоплазия, выраженный кальциноз или извитость подвздошных и бедренных артерий;
- е) гемодинамически значимое поражение других клапанов сердца;
- б) для пациентов на протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения: декомпенсированный аортальный стеноз с митрализацией [регургитация на митральном клапане более 2-й степени (VC>0,6), фракция выброса ЛЖ<30% и СН по Д.Н. Стражеско – В.Х. Василенко более IIБ стадии].

Основными причинами развития стеноза аортального клапана у обследуемых пациентов были (в порядке уменьшения частоты встречаемости): склеротические процессы аортального клапана, врожден-

Таблица 5. Сопутствующая патология и частота встречаемости у обследуемых пациентов
Table 5. Comorbid pathology and its prevalence in the examined patients

Заболевания	1-я группа (n=128)				2-я группа (n=123)	
	подгруппа А (n=56)		подгруппа В (n=72)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Гипертоническая болезнь I стадии	8	14,3	9	12,5	26	21,1
Гипертоническая болезнь II стадии	26	46,4	33	45,8	38	30,9
Гипертоническая болезнь III стадии	21	37,5	25	34,7	29	23,6
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе)	7	12,5	9	12,5	20	16,3
Хроническая обструктивная болезнь легких	16	28,6	13	18,1	19	15,45
Мочекаменная болезнь	4	7,1	2	2,8	8	6,5
Хроническая почечная недостаточность	4	7,1	9	12,5	9	5,7
Железодефицитная анемия	2	3,6	0	0	0	0
Хронический гепатит	0	0	3	4,2	0	0
Варикозная болезнь	8	14,2	6	8,3	14	11,4
Экзогенно-конституциональное ожирение 2–3-й степени	31	55,4	46	63,8	62	50,4
Сахарный диабет 2-го типа, инсулинонезависимая форма	29	51,8	33	45,8	54	43,9
Сахарный диабет 2-го типа инсулинзависимая форма	4	7,1	4	5,6	7	5,7
Постоянная форма ФП	6	10,7	8	11,1	18	14,6
Персистирующая форма ФП	4	7,1	6	8,3	10	8,1
Цереброваскулярная болезнь (инсульты в анамнезе)	4	7,1	4	5,6	5	4,1
Мультифокальный атеросклероз	4	7,1	8	11,1	7	5,7
Имплантированный электрокардиостимулятор	4	7,1	2	2,8	2	1,6
ИБС	6	10,7	8	11,1	18	14,6
Аортокоронарное шунтирование (в анамнезе)	4	7,1	0	0	4	3,25
Стентирование коронарных артерий (в анамнезе)	4	7,1	2	2,8	5	4,1
Аневризма брюшного отдела аорты	2	3,6	0	0	0	0

Таблица 6. Характеристики исследуемых групп по полу
Table 6. Studied groups characteristics by gender

Группы по полу	1-я группа (n=128)				2-я группа (n=123)	
	подгруппа А (n=56)		подгруппа В (n=72)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Число мужчин	15	26,8	22	30,6	44	35,8
Число женщин	41	73,2	50	69,4	79	64,2

ный порок в виде двустворчатого аортального клапана, ревматизм (табл. 1). Необходимо также отметить, что между группами отсутствовали достоверные различия по частоте встречаемости той или иной патологии в качестве этиологического фактора развития аортального стеноза. Более того, все больные были сопоставимы и по форме поражения аортального клапана (табл. 2).

Степень развития порока аортального клапана, а также влияния его на гемодинамику и общее состояние пациентов оценивались по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), а также Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко (табл. 3, 4). При этом средний уровень функционального класса (ФК) по NYHA между группами не отличался более чем на 10%.

Из сопутствующей патологии у всех пациентов наиболее часто встречалось поражение сердечно-сосудистой системы в различной степени тяжести и нозологических формах (табл. 5). Среди больных, включенных в наше исследование, наиболее частой коморбидной патологией являлась артериальная гипертензия, выявляемая у 85,7% пациентов; 32 (12,7%) больных страдали ИБС, при этом 8 (3,4%) ранее перенесли аортокоронарное шунтирование, 11 (4,4%) – стентирование коронарных артерий. У 2 пациентов отмечалось наличие аневризмы брюшного отдела

аорты. Различные формы фибрилляции предсердий (ФП) регистрировались у 52 человек, составляя при этом 20,7%. Наличие мультифокального атеросклероза выявлено у 19 (7,6%) пациентов. У 8 (3,2%) человек имплантирован электрокардиостимулятор.

Наличие хронической обструктивной болезни легких отмечалось у 48 (19,1%) пациентов, включенных в исследование. Хронической почечной недостаточностью страдали 22 (8,8%) пациента. Более 1/2 лиц страдали сахарным диабетом (52,2%), из них у 15 (6%) была инсулинозависимая форма данного заболевания. Экзогенно-конституциональное ожирение 2–3-й степени зарегистрировано в 139 (55,4%) случаях. Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе отмечались у 11 (4,4%) пациентов.

Существенное значение на течение, прогрессирование и прогноз сердечно-сосудистой патологии оказывают возраст, пол и масса тела. Согласно данным, представленным в табл. 6, достоверных различий по половому признаку между сформированными группами не выявлено. В настоящем исследовании чаще в протезировании аортального клапана нуждались женщины, составляя 67,7% от общего числа пациентов, включенных в исследование. При этом в подгруппе лиц с высоким операционным риском (А) их доля составила 73,2%. В группах В и II со сред-

Таблица 7. Показатели риска по шкалам EuroSCORE II и STS SCORE
Table 7. EuroSCORE II and STS SCORE risk indicators

Шкала	1-я группа (n=128), %		2-я группа (n=123), %
	подгруппа А (n=56)	подгруппа В (n=72)	
EuroSCORE II	28,48±4,48	17,87±3,72	5,19±2,26
STS SCORE	14,59±2,36	8,37±2,0	2,4±0,69

ним операционным риском также преобладали женщины, составляя 69,4 и 64,2% соответственно.

Алгоритм выбора оперативного лечения пациентов, включенных в настоящее исследование, строился на основании тщательного анализа данных анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования. Возраст пациентов является существенным лимитирующим фактором для проведения оперативного вмешательства во всех областях хирургии, при этом в последние годы лица старшей возрастной группы все чаще нуждаются в оказании высокотехнологичной хирургической помощи.

Важным этапом при выборе оптимальной хирургической тактики в практике кардиохирурга является оценка развития интра- и послеоперационных осложнений по шкале EuroSCORE II и STS SCORE (табл. 7), которые наиболее широко применяются в кардиохирургической практике и позволяют прогнозировать осложненное течение раннего послеоперационного периода у пациентов с приобретенными клапанными пороками сердца, особенно у лиц, возраст которых превышает 60 лет.

В настоящем исследовании показатель риска по шкале EuroSCORE II находился в диапазоне от 2,5 до 35%, а STS SCORE от 1,5 до 18%, при этом у женщин данный показатель превышал таковой у представителей мужского пола на 9,8 и 11,5% соответственно. Риски были существенно выше у пациентов при сочетании аортального стеноза с поражением коронарных артерий.

Исходя из показателей оценки операционного риска (EuroSCORE II более 20% и STS SCORE более 10%) была сформирована группа пациентов, которым вследствие возраста, пола, тяжести основного заболевания, сопутствующей патологии и выраженности сердечно-сосудистой недостаточности, а также наличия других факторов риска противопоказано протезирование аортального клапана открытым способом с применением аппарата искусственного кровообращения. Из 251 пациента, включенного в исследование, 56 (22,3%) имели абсолютные и 72 (28,7%) – относительные противопоказания к открытой операции, среди которых наиболее часто встречались: выраженное снижение сократимости ЛЖ и тяжелые сопутствующие заболевания. Решением проблемы в подобных случаях стало применение современных методов интервенционной кардиохирургии в виде транскатетерного протезирования аортального клапана. Поскольку транскатетерное протезирование аортального клапана является менее инвазивной процедурой, не требует применения аппарата искусственного кровообращения и сопровождается меньшей анестезиологической нагрузкой, в группе пациентов с высоким риском оно является предпочтительным.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) и Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с европейской Ассоциацией по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (EAPCI) транскатетерная имплантация аортального клапана

показана при наличии тяжелого симптомного аортального стеноза с прогнозируемой продолжительностью жизни более одного года, противопоказаний к классической «открытой» операции протезирования аортального клапана, но при условии возможного улучшения КЖ пациента в результате коррекции порока.

Важно учитывать также, что транскатетерное протезирование аортального клапана также имеет абсолютные и относительные противопоказания. В нашем исследовании не было пациентов, имеющих абсолютные противопоказания для проведения данного вмешательства.

Среди относительных противопоказаний чаще всего встречалось наличие двустворчатого клапана. Данная патология обнаружена у 10 (17,9%) пациентов подгруппы А и 13 (18,1%) – подгруппы В.

В нашем исследовании в большинстве случаев (90,9%) применялся трансфеморальный доступ, при этом в подгруппе А он применялся у всех 56 (100%) пациентов. Наличие стеногических изменений, а также аномальной извитости подвздошно-бедренного сегмента (кинкинга), выявленных при проведении мультиспиральной компьютерной томографии, не позволило использовать трансфеморальный доступ у 11 (15,3%) пациентов подгруппы В, в связи с чем данной категории лиц применялся трансапикальный доступ для имплантации аортального клапана.

Меньшая инвазивность процедуры транскатетерной имплантации аортального клапана имеет большие преимущества в отношении операционного риска у пациентов старшей возрастной категории, страдающих различными сопутствующими заболеваниями. Возможность применения разных доступов для доставки протеза транскатетерным способом существенно расширяет возможности данного метода и позволяет выбрать оптимальный вариант для каждого больного. При этом различные модели клапанов имеют определенные ограничения, связанные со способом доставки протеза.

Для оценки КЖ использовался опросник SF-36, который считается «золотым стандартом» общих методик оценки КЖ. В нашем исследовании шкалы группировались в 2 основных показателя: физический компонент здоровья (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья) и психологический компонент здоровья (психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность).

Пациенты самостоятельно заполняли анкету до вмешательства и в отдаленном послеоперационном периоде каждые 12 мес, отвечая на вопросы анкеты по шкале Ликера. Далее все ответы на вопросы оценивали по шкале от 0 до 100 баллов. В результате расчетов получали общий показатель КЖ и показатели отдельно для каждой из 8 категорий КЖ, причем более высокий показатель указывал на более высокий уровень КЖ.

Таблица 8. Результаты анкетирования пациентов по опроснику SF-36 до и после операции по коррекции аортального стеноза, баллы (M±σ)

Table 8. The results of patients' survey using SF-36 questionnaire before and after surgery aortic stenosis, scores (M±σ)

Категория опросника	Группа или подгруппа	Период анкетирования, мес					
		до операции	12	24	36	48	60
Физическое функционирование	I A (n=56)	31,5±10,9	58,7±17,2	60,3±13,8	62,6±15,2	63,7±16,4	65,1±8,2
	I B (n=72)	35,4±13,2	64,1±18,4	67,4±14,5	69,3±17,3	71,8±17,2	73,2±8,9
	II (n=123)	33,8±11,8	60,9±18,1	64,5±13,6	66,2±16,5	67,9±15,9	69,3±7,8
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	I A (n=56)	18,3±7,7	45,1±15,2	67,8±19,1	71,6±19,8	74,3±11,3	74,8±4,4
	I B (n=72)	20,5±6,9	48,2±13,9	69,5±18,3	73,7±18,7	75,2±12,0	75,7±4,8
	II (n=123)	19,9±7,2	46,9±14,4	66,2±17,6	72,5±17,6	74,4±11,8	74,7±5,2
Интенсивность боли	I A (n=56)	30,1±12,4	52,7±16,3	57,3±11,9	64,8±14,6	70,5±9,0	82,4±6,9
	I B (n=72)	35,2±13,7	58,3±18,1	63,6±14,2	69,2±14,2	75,3±9,8	85,9±7,5
	II (n=123)	34,8±11,5	53,4±16,9	59,1±13,6	63,5±17,1	71,2±8,9	83,7±7,9
Общее состояние здоровья	I A (n=56)	21,3±7,9	57,2±17,5	62,9±11,7	67,0±15,5	71,4±6,5	74,2±6,5
	I B (n=72)	25,7±8,2	59,4±17,8	64,4±15,2	68,3±15,9	72,1±7,2	75,6±6,8
	II (n=123)	25,2±9,3	55,7±16,4	61,1±12,1	65,9±13,7	70,2±6,9	74,4±6,3
Жизненная активность	I A (n=56)	29,8±6,9	63,5±19,6	68,4±17,3	70,1±18,2	69,3±9,1	68,6±4,7
	I B (n=72)	34,3±9,5	65,3±19,9	69,5±17,9	72,3±20,4	71,4±7,8	70,8±4,5
	II (n=123)	33,8±10,2	60,2±18,3	67,1±16,5	70,2±19,5	69,5±9,4	68,3±5,1
Социальное функционирование	I A (n=56)	30,2±9,6	60,8±16,2	71,5±18,3	80,3±20,3	84,7±11,4	84,1±8,7
	I B (n=72)	35,3±10,8	62,2±11,6	74,3±19,6	81,8±21,7	85,4±12,0	84,8±7,7
	II (n=123)	35,4±10,1	58,3±13,2	70,2±17,7	78,2±19,9	82,9±10,8	83,4±7,9
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	I A (n=56)	14,8±5,5	55,7±12,9	64,6±18,5	77,4±17,6	82,5±9,8	82,4±6,9
	I B (n=72)	17,9±6,8	58,2±10,9	65,9±19,3	78,3±15,9	84,2±10,2	83,7±6,3
	II (n=123)	17,1±6,1	53,2±11,6	62,1±17,4	75,3±16,3	82,8±8,7	82,5±6,4
Психическое здоровье	I A (n=56)	30,6±12,3	66,8±15,4	74,1±20,1	82,4±17,2	88,7±6,5	91,6±10,1
	I B (n=72)	36,7±13,7	67,2±14,2	75,6±21,4	84,2±18,6	89,5±7,3	92,3±11,2
	II (n=123)	35,5±13,1	63,3±14,7	72,7±20,8	81,8±17,5	87,9±7,8	91,1±10,9

Примечание. Выявлены статистически значимые различия по всем критериям по сравнению с дооперационным уровнем, критерий Вилкоксона. Статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм (σ). Для определения формы распределения показателей использовались методы построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75-й перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей несвязанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В ходе анализа полученного материала установлено, что по шкале «Физическое функционирование» все пациенты до операции выставляли довольно низкие баллы (табл. 8), что свидетельствовало о значительном ограничении повседневной активности состоянием здоровья. Наиболее низкие показатели демонстрировали пациенты 1-й группы, имеющие высокий операционный риск, однако различия между группами не были статистически значимыми.

Через год после оперативного лечения показатель по категории «Физическое функционирование» увели-

чился в подгруппе А на 86,3%, в подгруппе В – на 81,1%, во 2-й группе – на 80,2%. Таким образом, нивелирование проявлений СН, уменьшение выраженности одышки и боли в сердце приводили к значительному увеличению физической активности пациентов, перенесших оперативную коррекцию аортального стеноза. На протяжении последующих 4 лет продолжалось постепенное повышение физической активности, что коррелировало с уменьшением выраженности гипертрофии миокарда: в подгруппе А – на 10,9%, в подгруппе В – на 14,2%, во 2-й группе – на 13,8%.

По категории «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» до оперативного лечения пациенты выставляли очень низкие баллы, что свидетельствовало о значительном ограничении повседневных обязанностей. Через год после коррекции аортального стеноза количество баллов по данной шкале в подгруппе А увеличивалось в 2,5 раза, в подгруппе В – в 2,35а, во 2-й группе – в 2,36. На протяжении последующих 4 лет наблюдения количество баллов по данной категории в подгруппе А увеличивалось на 65,9%, в подгруппе В – на 57,1%, во 2-й группе – на 59,3%.

По категории «Интенсивность боли» пациенты до операции выставляли невысокие баллы, что свидетельствовало о том, что боль была одним из наиболее значительных факторов, ограничивающих физическую нагрузку. Через год после операции количество баллов по данной шкале в подгруппе А увеличивалось

на 75,1%, в подгруппе В – на 65,6%, во 2-й группе – на 53,4%. На протяжении последующих 4 лет наблюдения количество баллов по категории «Интенсивность боли» в подгруппе А увеличивалось на 56,4%, в подгруппе В – на 47,3%, во 2-й группе – на 56,7%.

По категории «Общее состояние здоровья» до операции пациенты выставляли очень низкие баллы, т.е. считали свое здоровье очень плохим. Через год после хирургической коррекции стеноза количество баллов по данной шкале увеличилось в подгруппе А в 2,7 раза, в подгруппе В – в 2,3, во 2-й группе – в 2,2. На протяжении последующих 4 лет наблюдения количество баллов по категории «Общее состояние здоровья» в подгруппе А увеличивалось на 29,7%, в подгруппе В – на 27,3%, во 2-й группе – на 33,6%.

По категории «Жизненная активность» многие пациенты чувствовали себя обессиленными, опустошенными. Через год после хирургической коррекции аортального стеноза количество баллов увеличилось в подгруппе А в 2,1 раз, в подгруппе В – в 1,9, во 2-й группе – в 1,8. На протяжении последующих 4 лет наблюдения количество баллов по категории «Жизненная активность» увеличивалось незначительно: в подгруппах А и В на 8% ($p=0,61$), во 2-й группе – на 13,5% ($p=0,29$).

По категории «Социальное функционирование» пациенты до операции выставляли невысокие баллы, что свидетельствовало об ограничении социальной активности. Через 1 год после протезирования аортального клапана количество баллов по данной категории увеличивалось в подгруппе А в 2 раза, в подгруппе В – в 1,76, во 2-й группе – в 1,65. На протяжении последующих 4 лет наблюдения количество баллов по категории «Социальное функционирование» увеличивалось в подгруппе А на 38,3%, в подгруппе В на 36,3%, во 2-й группе на 43,1%.

По категории «Ролевое функционирование» до оперативного лечения пациенты выставляли самые низкие баллы среди всех категорий. Через 1 год после протезирования аортального клапана количество баллов по данной категории увеличивалось в подгруппе А в 3,76 раза, в подгруппе В – в 3,25, во 2-й группе – в 3,11. На протяжении последующих 4 лет наблюдения количество баллов по данной категории продолжало значительно увеличиваться: в подгруппе А на 47,9%, в подгруппе В на 43,8%, во 2-й группе – на 55,1%.

По категории «Психическое здоровье» до оперативного лечения пациенты демонстрировали невысокие показатели, что свидетельствовало о наличии психологического неблагополучия. Через 1 год после протезирования аортального клапана количество баллов по данной категории увеличивалось в подгруппе А в 2,2 раза, в подгруппе В – в 1,83, во 2-й группе – в 1,78. На протяжении последующих 4 лет наблюдения количество баллов по категории «Психическое здоровье» увеличивалось в подгруппе А на 37,1%, в подгруппе В на 37,4%, во 2-й группе на 43,9%.

Для дальнейшего анализа в нашем исследовании шкалы группировались в 2 основных показателя: физический компонент здоровья (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья) и психологический компонент здоровья (психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность).

Анализ результатов показал, что до операции наиболее низкий балл по физическому компоненту здоровья демонстрировали пациенты подгруппы А: на 13,4% по сравнению с подгруппой В и на 10,9% по сравнению со 2-й группой, что коррелировало со степенью хирургического риска ($R=0,37$; $p=0,021$).

За 1-й год после оперативного лечения максимальный прирост баллов, отражающих физический компонент здоровья, отмечался в подгруппе А – в 2,1 раза ($p=0,0034$), минимальный – во 2-й группе – в 1,9 раза ($p=0,0076$), однако различия между группами не были статистически значимыми. За 2-й год наблюдения суммарный балл по данной категории вырос в подгруппе А на 16,2%, в подгруппе В – на 15,2%, во 2-й группе – на 15,7%. В последующем прирост показателя в группах составлял 5–7% в год и через 5 лет после операции в подгруппе А в 2,92 раза ($p=0,000001$) превышал дооперационный показатель и на 38,7% ($p=0,0032$) показатель через год после хирургического лечения, в подгруппе В – в 2,66 раза ($p=0,000001$) и на 35% ($p=0,0037$), во 2-й группе – в 2,66 раза ($p=0,000001$) и на 39,3% ($p=0,0021$) соответственно. К концу периода наблюдения наибольший суммарный балл по физическому компоненту здоровья отмечался в группе В, наименьший – в подгруппе А (на 4,5%; $p=0,79$), однако различия между группами не были статистически значимыми.

При анализе психологического компонента здоровья отмечено, что до операции наиболее низкий балл также демонстрировали пациенты подгруппы А: на 15,1% по сравнению с подгруппой В и на 13,4% по сравнению со 2-й группой, что коррелировало со степенью хирургического риска ($R=0,29$; $p=0,017$) и показателем физического компонента здоровья ($R=0,41$; $p=0,007$).

За первый год после оперативного лечения максимальный прирост баллов, отражающих психологический компонент здоровья, отмечался в подгруппе А – в 2,3 раза ($p=0,0034$), минимальный – во 2-й группе – в 1,9 раза ($p=0,0076$), однако различия между группами не были статистически значимыми. За 2-й год наблюдения суммарный балл по данной категории вырос в подгруппе А на 16,2%, в подгруппе В – на 15,2%, в группе II – на 15,7%. В последующем прирост показателя в группах составлял 5–7% в год и через 5 лет после операции в подгруппе А в 2,92 раза ($p=0,000001$) превышал дооперационный показатель и на 38,7% ($p=0,0032$) показатель через год после хирургического лечения, в подгруппе В – в 2,66 раза ($p=0,000001$) и на 35% ($p=0,0037$), во 2-й группе – в 2,66 ($p=0,000001$) и на 39,3% ($p=0,0021$) соответственно. К концу периода наблюдения наибольший суммарный балл по физическому компоненту здоровья отмечался в группе В, наименьший – в подгруппе А (на 4,5%; $p=0,79$), однако различия между группами не были статистически значимыми.

Суммарный балл по психическому и физическому компонентам здоровья в совокупности формировали общий суммарный балл, который за 1-й год наблюдения в подгруппе А увеличился в 2,2 раза ($p=0,0002$), в подгруппе В – в 2 раза ($p=0,00024$), во 2-й группе – в 1,9 раза ($p=0,00029$), а за следующие 4 года еще на 35,3 ($p=0,012$), 32,9 ($p=0,018$) и 38,8% ($p=0,009$) соответственно (рисунок 28).

Таким образом, наибольший прирост общего суммарного балла в послеоперационном периоде отмечался в подгруппе А – в 3 раза ($p=0,000001$), а в подгруппах В и II составлял 2,66 раза ($p=0,000001$). К концу периода наблюдения наибольший суммарный

балл зафиксирован в подгруппе В, в подгруппе А он был ниже на 3% ($p=0,95$), во 2-й группе – на 2,4% ($p=0,97$), т.е. различия не были статистически значимы.

Установлена корреляционная связь средней степени между суммарным баллом, отражающим КЖ пациентов после протезирования аортального клапана, и показателем фракции выброса ($R=0,23$; $p=0,034$), а также массой миокарда ЛЖ ($R=-0,25$; $p=0,028$) и ударным объемом ($R=0,29$; $p=0,021$) по данным эхокардиографии.

Заключение

Таким образом, несмотря на ряд сложностей при проведении хирургической коррекции аортального стеноза у пациентов старшей возрастной группы, в том числе наличие сопутствующей соматической патологии, выраженных изменений сердца по данным эхокардиографии, анализ показателей КЖ демонстрирует положительный эффект оперативного лечения со значительным улучшением КЖ вне зависимости от вида оперативного вмешательства. Результаты анкетирования (опросник SF-36) до хирургического вмешательства показали, что основными причинами снижения КЖ до операции являлись клинические проявления заболевания, такие как одышка и боль в сердце, возникающие при выполнении незначительной физической нагрузки, ограничивающие повседневную деятельность и социальное функционирование, общая слабость, плохое самочувствие, которые беспокоили 100% пациентов. Второй группой причин можно назвать снижение настроения, общего эмоционального фона, наличие чувства подавленности и безысходности, третьей – необходимость самоограничения в работе по дому, на приусадебном участке, занятия активными видами отдыха, хобби. Среднее значение суммарного балла до операции у пациентов с аортальным стенозом составило $28,5 \pm 9,9$, что соответствует низкому КЖ. За 5 лет после хирургической коррекции аортального стеноза показатель КЖ вырос в 3 раза, а незначительные ограничения были связаны с необходимостью принимать лекарства и периодически обследоваться, лечиться в стационаре и в основном затрагивали пациентов с сопутствующей ИБС и артериальной гипертензией.

Необходимо отметить, что наибольший прирост (в 3 раза по отношению к исходному уровню) общего суммарного балла в послеоперационном периоде отмечался у пациентов, которым вследствие тяжести основного заболевания и сопутствующей патологии было противопоказано протезирование аортального клапана стандартным открытым способом в условиях искусственного кровообращения. У лиц, которым протезирование аортального клапана выполнено в условиях искусственного кровообращения, а

также у пациентов с транскатетерным протезированием аортального клапана (EuroSCORE II менее 20% и STS SCORE менее 10%) общий суммарный балл в динамике вырос в 2,66 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Олофинская ИЕ., Скопин ИИ., Дарвиш НА и др. Качество жизни пациентов старшего возраста после сочетанных операции протезирования аортального клапана и каротидной эндартэктомии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 4: 39–44. [Olofinskaia I.E., Skopin I.I., Darvish N.A. et al. Kachestvo zhizni patsientov starshego vozrasta posle sochetannykh operatsii protezirovaniia aortal'nogo klapana i karotidnoi endarterektomii. Grudnaia i serdechno-sosudistaia khirurgii. 2014; 4: 39–44 (in Russian)]
2. Долгих В.Т., Торопов А.В., Еришов А.В. Динамика функционального состояния миокарда у больных острым коронарным синдромом. Рос. кардиологич. журн. 2009; 14 (3): 10–4. [Dolgiikh V.T., Toropov A.V., Ershov A.V. Dinamika funktsional'nogo sostoianiia miokarda u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom. Ros. kardiologich. zhurn. 2009; 14 (3): 10–4 (in Russian).]
3. Вишневецкий А.Г. Демографические вызовы нового века. Демографич. ежегодник России. 2010; 159: 110–5. [Vishnevskii A.G. Demograficheskie vyzovy novogo veka. Demografich. ezhegodnik Rossii. 2010; 159: 110–5 (in Russian).]
4. Погосова Н.В., Байчоров И.Х., Юферева Ю.М., Колтунов И.Е. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы. Кардиология. 2010; 50 (4): 66–78. [Pogosova N.V., Baichorov I.Kh., Iufereva Yu.M., Koltunov I.E. Kachestvo zhizni bol'nykh s serdechno-sosudistyimi zabolevaniami: sovremennoe sostoianie problemy. Kardiologiya. 2010; 50 (4): 66–78.]
5. Орлинская ВА. Оценка отдаленных результатов и качества жизни больных после хирургической коррекции аортальных пороков сердца с помощью аллографтов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [Orlinskaia V.A. Evaluation of long-term results and quality of life of patients after surgical correction of aortic heart defects using allografts. Moscow, 2010 (in Russian).]
6. Олофинская ИЕ., Скопин ИИ., Муратов Р.М. и др. Анализ качества жизни больных старше 80 лет с критическим аортальным стенозом после операции протезирования аортального клапана в условиях искусственного кровообращения. Клиническая физиология кровообращения. 2015; 3: 27–33. [Olofinskaia I.E., Skopin I.I., Muratov R.M. et al. Analiz kachestva zhizni bol'nykh starshe 80 let s kriticheskim aortal'nym stenozom posle operatsii protezirovaniia aortal'nogo klapana v usloviiah iskusstvennogo krovoobrascheniia. Klin. fiziologiya krovoobrascheniia. 2015; 3: 27–33 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Молчанов Андрей Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии БУ ВО СурГУ, сердечно-сосудистый хирург. E-mail: amolchanov432@gmail.com

Ромашкин Валерий Викторович – зам. глав. врача по медицинской части ОКД ЦД и ССХ, сердечно-сосудистый хирург. E-mail: romashkin@cardioc.ru

Урванцева Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. кардиологии БУ ВО СурГУ, глав. врач ОКД ЦД и ССХ. E-mail: urvantseva@cardioc.ru

Andrey N. Molchanov – Cand. Sci. (Med.), Surgut State University. E-mail: amolchanov432@gmail.com

Valery V. Romachkin – surgeon, District Cardiological Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery". E-mail: urvantseva@cardioc.ru

Irina A. Urvantseva – Cand. Sci. (Med.), Surgut State University, District Cardiological Dispensary "Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery", E-mail: urvantseva@cardioc.ru

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Положительный терапевтический эффект применения блокатора if-каналов ивабрадина у пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза и наследственной тромбофилией (клиническое наблюдение)

Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, А.В. Жито[✉]
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
 Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[✉]azhito77@mail.ru

Аннотация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин смертности среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Современные терапевтические методы лечения пациентов с ХСН не всегда обеспечивают значимое улучшение основных промежуточных и конечных исходов. Согласно нейрогуморальной теории развития ХСН, антагонизм симпатoadренальной системы β-адреноблокаторами (β-АБ) является патогенетически обоснованным, а препараты данной группы одни из основных в лечении ХСН. Подбор пульсурежающей терапии у больных с ХСН ишемического генеза часто может быть затруднен в связи с развитием нежелательных побочных эффектов β-АБ, их непереносимостью и/или в связи с наличием противопоказаний при тяжелой коморбидной патологии. В настоящей статье приводится клинический случай эффективного назначения препарата группы ингибиторов if-каналов ивабрадин в комбинации с β-АБ пациенту с ХСН с сохранной фракцией выброса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ишемическая болезнь сердца, ивабрадин, частота сердечных сокращений, тахикардия.

Для цитирования: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Ильгисонис И.С. и др. Положительный терапевтический эффект применения блокатора if-каналов ивабрадина у пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза и наследственной тромбофилией (клиническое наблюдение). CardioСоматика. 2019; 10 (3): 79–84. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190544

Clinical Case

Positive effect of if-channel's blocker ivabradine therapy in a patient with ischemic chronic heart failure with preserved left ventricle ejection fraction and hereditary thrombophilia (clinical case)

Iurii N. Belenkov, Elena V. Privalova, Irina S. Ilgisonis, Iuliia I. Naymann, A.V. Zhito[✉]
 Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
[✉]azhito77@mail.ru

Abstract

Chronic heart failure is one of the leading causes of mortality among patients with cardiovascular diseases. Current therapeutic methods for treating patients with chronic heart failure do not always provide a significant improvement in main intermediate and final outcomes. According to the neurohumoral theory of chronic heart failure development, an antagonism of the sympathoadrenal system with β-blockers is pathogenetically substantiated, and the drugs of this group are one of the first-line treatment for chronic heart failure. The selection of heart rate-reducing therapy in patients with chronic heart failure caused by ischemia, can often be difficult due to development of β-blockers side effects, β-blockers intolerance and/or due to the presence of contraindications at severe comorbid pathology. This article presents a clinical case of an effective administration of ivabradine, a drug of If-channel inhibitors group, in combination with β-blockers to a patient with chronic heart failure with a preserved ejection fraction.

Key words: chronic heart failure, chronic heart failure with preserved ejection fraction, coronary heart disease, ivabradine, heart rate, tachycardia.

For citation: Belenkov Iu.N., Privalova E.V., Ilgisonis I.S. et al. Positive effect of if-channel's blocker ivabradine therapy in a patient with ischemic chronic heart failure with preserved left ventricle ejection fraction and hereditary thrombophilia (clinical case). Cardiosomatics. 2019; 10 (3): 79–84. DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190544

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой грозное осложнение кардиальной патологии и одну из ведущих причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность ХСН в последние годы постепенно увеличивается как в России, так и в мире [1–4]. Высокая частота повторных госпитализаций, необходимость большого объема терапевтического воздействия, инвалидизация пациентов с ХСН обуславливает большую и прогрессивно возрастающую не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость патологии для общественного здравоохранения и популяции в целом [5]. Однако, несмотря на широкий арсенал современных препаратов, оптимально подобранную терапию, отдаленный прогноз таких пациентов, особенно с тяжелыми стадиями заболевания, зачастую остается неблагоприятным [6, 7]. Вследствие этого закономерно возникает вопрос о необходимости не только поиска новых препаратов и схем лечения ХСН, но и оптимизации уже существующих средств лечения в соответствии с современными представлениями о патогенезе ХСН и ее исходов.

Одной из наиболее частых причин развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Учитывая критическое значение диастолы в отношении кровенаполнения коронарного русла (продолжительность диастолы обратно пропорциональна частоте сердечных сокращений – ЧСС), очевидно, что пациенты с ИБС с нецелевой высокой ЧСС (70 уд/мин и более) имеют худший прогноз по сравнению с пациентами, достигшими оптимальной ЧСС (менее 70 уд/мин) [8–10]. Таким образом, одной из ключевых точек приложения медикаментозной коррекции ХСН ишемического генеза является пульсурежение, в первую очередь посредством использования β -адреноблокаторов (β -АБ), что улучшает промежуточные (выраженность диастолической дисфункции миокарда левого желудочка – ЛЖ, объем предсердий) и конечные точки (летальность, частота развития декомпенсации ХСН) у таких пациентов [11–13]. Однако у части больных достигнуть целевой ЧСС на фоне максимальных доз β -АБ, вероятно, в силу избыточной активации симпатoadреналовой системы не удается. У другой же части больных использование β -АБ противопоказано либо невозможно достичь их рекомендованных доз (нарушение атриоventрикулярной проводимости, тяжелая бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких, непереносимость препаратов и др.). Такие больные представляют собой когорту пациентов, которые смогли бы получить дополнительную терапевтическую выгоду от пульсурежения другими препаратами, в том числе блокатором *if*-каналов – ивабрадином. Целесообразность и эффективность применения ивабрадина доказаны не только с патогенетической точки зрения [14, 15], но и клинически оправданы, согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований у пациентов с ХСН [16] и ИБС [17].

В настоящее время алгоритмические клинические рекомендации, подкрепленные результатами многоцентровых исследований, разработаны только для одного из гемодинамических вариантов ХСН – с низкой фракцией выброса ЛЖ (ХСН-нФВЛЖ). Например, рандомизированное клиническое исследование эффективности применения ивабрадина у пациентов с ХСН-нФВЛЖ продемонстрировало высокую клиническую ценность ивабрадина в виде до-

стоверного снижения числа повторных госпитализаций по поводу ХСН, летальности от нее (SHIFT) [18]. Это послужило основанием в 2016 г. включить ивабрадин в Рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов для пациентов с ХСН-нФВЛЖ при ФВЛЖ $\leq 35\%$, наличии синусового ритма с ЧСС ≥ 70 уд/мин на фоне приема максимально переносимых доз β -АБ [19].

Особым клиническим вариантом ХСН является ХСН с сохранной ФВЛЖ (ХСН-сФВЛЖ) как следствие значимого ремоделирования ЛЖ с формированием его диастолической дисфункции. Последний пересмотр отечественных и европейских рекомендаций по лечению ХСН 2016 и 2017 гг. соответственно не дает полного представления о терапевтической коррекции ХСН-сФВЛЖ. В связи с отсутствием масштабных статистически достоверных исследований по применению ивабрадина у пациентов с ХСН-сФВЛЖ данный препарат пока не включен в официальные европейские и российские рекомендации для этой группы больных, что объясняет недостаточный опыт его применения у данной категории пациентов. Вместе с тем в силу общности патогенетических механизмов различных гемодинамических вариантов ХСН и в связи с описанными плеотропными эффектами целесообразно обсуждать применение ивабрадина и в группе пациентов с ХСН-сФВЛЖ ишемического генеза, не достигших оптимальной ЧСС на фоне применения β -АБ и/или при их непереносимости.

В данной статье приводится клиническое наблюдение пациента с ХСН-сФВЛЖ с распространенным атеросклерозом и генетически доказанной тромбофилией. У него отмечались повторные ишемические события различной локализации: коронарное русло (инфаркт миокарда – ИМ от 2008 г.), периферический бассейн – брахиоцефальные артерии (БЦА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) от 2017 г.; также больной страдает облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (оперативное лечение в 2012 г.).

Пациент П., 56 лет, наблюдается в ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с 2017 г. Последняя госпитализация – сентябрь 2018 г., когда он обратился с жалобами на усиление дискомфорта в грудной клетке и одышки при незначительной физической нагрузке (ходьба в ускоренном темпе на расстоянии около 250 м в течение нескольких минут), купирующиеся при ее прекращении, головокружение при резкой смене положения тела (быстрый переход из горизонтального в вертикальное положение). Также пациент отмечал нарастание общей слабости, утомляемости, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Из сопутствующей патологии – хронический бронхит курильщика, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и язвенная болезнь желудка вне обострения, распространенный остеохондроз позвоночника.

Сбор анамнеза был затруднен в связи с выраженными мнестическими нарушениями на фоне энцефалопатии смешанного генеза.

С молодого возраста (с 17 лет) курит до 20 сигарет в день (индекс пачка-лет 39). Профессиональные вредности и отягощенный семейный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы отрицал. Из анамнеза известно, что ориентировочно с 40 лет (с 2002 г.) стал отмечать появление транзиторных подъемов артериального давления до 150/80 мм рт.

ст., типичной картины стенокардии – сжимающих, давящих болей в левой половине грудной клетки и за грудиной, возникающих при физической нагрузке (ускоренная ходьба) и в покое с положительной реакцией на 1–2 введения подъязычно динитрата изосорбида. Медицинской документации за период до 2015 г. не представлено. С указанными жалобами наблюдался амбулаторно по месту жительства, получал регулярную кардиоваскулярную терапию, однако названия препаратов не помнит. С 2005 г. присоединилась клиническая картина перемежающейся хромоты с постепенным снижением дистанции безболевой ходьбы до 200 м. Со слов больного, в 2008 г. перенес ИМ с типичной клинической симптоматикой, проходил стационарное лечение; тогда визуализация коронарного русла не проводилась; рекомендована консервативная терапия, на фоне чего состояние пациента оставалось стабильным. В 2012 г. при плановом динамическом обследовании подтверждено многососудистое поражение артериального русла (артерии нижних конечностей, брахиоцефального, коронарного русла). В связи с прогрессированием клинической картины перемежающейся хромоты в феврале 2012 г. выполнена операция бедренно-подколенного шунтирования (БПШ) синтетическим протезом справа с последующим тромбозом шунта (известно также со слов). В сентябре 2012 г. плановая эверсионная эндартерэктомия слева; рекомендован прием препаратов бисопролол – 1,25 мг, лозартан – 25 мг, клопидогрел – 75 мг, ацетилсалициловая кислота (АСК) – 100 мг. В декабре 2015 г. в связи с нарастанием одышки госпитализирован в кардиохирургическое отделение УКБ №1. По результатам обследования: коронарная ангиография – окклюзия проксимального отдела правой коронарной артерии (ПКА), 60% стеноз огибающей артерии (ОА); ультразвуковая доплерография (УЗДГ) БЦА – зона реконструкции слева без стенозов, стеноз левой наружной сонной артерии 80%, справа без стенозов; эхокардиография (Эхо-КГ) – размеры камер сердца в норме, ФВ 56%, гипокинез базальных отделов заднеперегородочной области ЛЖ; мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и сосудов – окклюзия НПА справа, стеноз левой НПА 60%, окклюзия БПШ справа, окклюзия обеих ПБА. Тогда же проведено бифуркационное аорто-бедренное шунтирование синтетическим протезом; рекомендован прием клопидогрела – 75 мг, периндоприла – 5 мг, индапамид – 2,5 мг, метопролола тартрата – 50 мг, амлодипина – 5 мг, аторвастатина – 40 мг с положительным эффектом в виде увеличения дистанции безболевой ходьбы до 400 м, при этом на высоте нагрузки возникали ангинозные боли. В течение 1,5 года пациент чувствовал себя относительно удовлетворительно, стабильно, наблюдался амбулаторно. В апреле 2017 г. госпитализирован в ГКБ им. М.Е. Жадкевича с диагнозом: ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии, эфферентная моторная афазия, псевдобульбарная дизартрия, правосторонний легкий степени выраженности гемипарез (подтверждено по результатам магнитно-резонансной томографии). При УЗДГ БЦА – появление нового стеноза (слева внутренняя сонная артерия – ВСА 60%), в остальном – без динамики; проводилась терапия аспирином – 75 мг, эналаприлом – 10 мг, метопролола тартратом – 100 мг, аторвастатином – 40 мг. Однако в сентябре 2017 г. амбулаторно при контрольной УЗДГ БЦА выявлена отрицательная динамика – окклюзия общей сонной артерии и ВСА слева, остальные стенозы – без существенной динамики.

Кораксан

Ивабрадин

Всегда на шаг впереди



Кораксан® 5 мг
56 таблеток

сан® 75 мг
56 таблеток

- ▶ Способствует уменьшению симптомов стенокардии, увеличивает переносимость физической нагрузки при ИБС и ХСН¹
- ▶ Снижает риск госпитализации по поводу инфаркта миокарда у пациентов с ИБС и дисфункцией левого желудочка²
- ▶ Улучшает прогноз у пациентов с ХСН³

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)
Состав. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества, Фармакотерапевтическая группа⁴, Антиангинальное средство. Показания к применению⁴. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом, при нерассудочности или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов, в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность: для снижения частоты развития сердечно-сосудистой остроты (смертности от сердечно-сосудистой недостаточности и госпитализации в связи с увеличением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. Способ применения и дозы⁴. Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3–4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое уменьшается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. Противопоказания⁴. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 5 баллов по шкале Чайлд-Пью); системная гипотензия; односторонняя блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриоventрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами ионферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, дроксамидин, телитромицин), ингибиторами ВПН-протеазы (индинавир, ритонавир) и нерассудочной брадикардией; беременность и период лактации (у женщин детородного возраста, не использующих соответствующих средств контрацепции) (см. раздел «Применение при беременности и период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучены); детский возраст; дисфункция левого желудочка; синдром локатор-ганглиозной марафонской болезни; с осторожностью⁴. Следует не рекомендовать пациентам с фибрилляцией предсердий (искусственной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла, во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножек пучка Гиса) и желудочковой диссоциацией должны находиться под постоянным контролем. Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое уменьшается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или депривация гипотензии), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 5 баллов по шкале Чайлд-Пью), тяжелая печеночная недостаточность (КФ менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; односторонняя блокада; односторонний прием умеренных ингибиторов цитохрома СУР2А и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриоventрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; ишемичная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одностороннее применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БКК); укороченный QTc; терапия как везикулярной или дигитавис. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, применяющих Кораксан®, следует мониторить АД через соответствующие интервалы времени. Взаимодействие с другими лекарственными средствами⁴. Противопоказано: сильных ингибиторов изофермента СУР2А, антибиотиков группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, дроксамидин, телитромицин), ингибиторы ВПН-протеазы (индинавир, ритонавир) и нерассудочной брадикардией; с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc, умеренными ингибиторами цитохрома СУР2А (дипиридамол, ритонавир), с остротой QTc, умеренными ингибиторами цитохрома СУР2А, ингибиторами изофермента СУР2А, грейпфрутового сока. Беременность и период лактации⁴. Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работу, требующую высокой скорости психомоторных реакций⁴. Возможно возникновение временного изменения световосприятия (длительное темное зрение, снижение контрастности, ощущение «шумности» зрения, диплопия, ухудшение зрения). Фармакологические действия⁴. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I_{Ca}-ионного узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность. Форма выпуска⁴. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистере (ПХВАЛ). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на розничном предприятии ООА получены полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению в пачку картонную.
¹ Карпов Ю.А., Газар М.Г., Варош Ю.А. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОИПРОЛЬ-2. Кардиологическая терапия и профилактика, 2011; 10(8): 93–98. 2. Fox K. et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcome in patients with severe chronic heart failure and left ventricular dysfunction: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J. 2009 Oct;30(19):2337–45. 3. Breuer J.S., Ford J. et al. SHIFF investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFF study). Am J Cardiol. 2014; 113: 497–503.

Рис 1. ЭКГ пациента П., 20.10.2017.
Fig. 1. ECG of patient P., 20.10.2017.

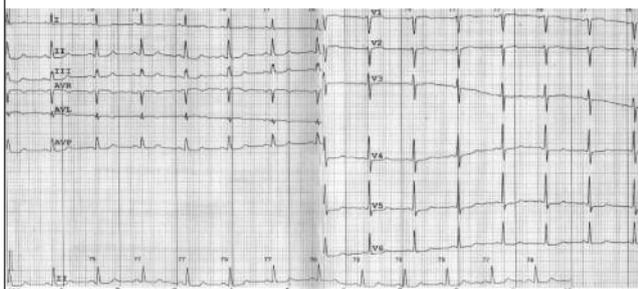
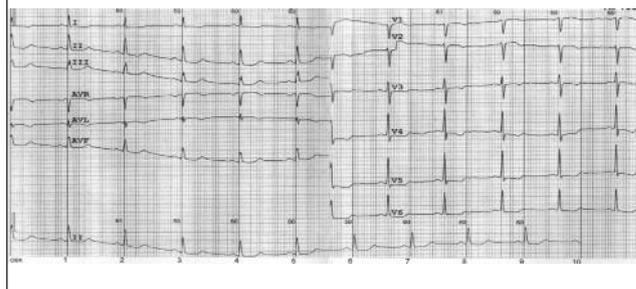


Рис. 2. ЭКГ пациента П, 11.09.2018.
Fig. 2. ECG of patient P., 11.09.2018.



Эхокардиографические показатели пациента П. в динамике 2017–2018 гг.
Dynamics of echocardiographic indicators of patient P., 2017–2018

Эхокардиографический показатель	08.09.2017	05.09.2018	Норма
ЛЖ, см	4,8	4,9	До 5,5
Межжелудочковая перегородка, см	1,0–1,1	1,1	До 1,1
Задняя стенка, см	1,15	1,1	До 1,1
ФВ, %	55	58	55 и выше
Правый желудочек, см	2,5	2,4	До 2,6
Левое предсердие, мл	65	60	До 60
Правое предсердие, мл	45	45	До 60
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	37	34	29–34
Е/А	0,7	1,14	От 1
Митральный клапан	Неизменен, регургитации нет	Неизменен, регургитации нет	
Аортальный клапан	Неизменен, регургитации нет	Неизменен, регургитации нет	
Трикуспидальный клапан	Неизменен, регургитации нет	Неизменен, регургитации нет	
Клапан легочной артерии	Неизменен, регургитации нет	Неизменен, регургитации нет	
Локальная сократимость	Зон гипокинеза не выявлено	Зон гипокинеза не выявлено	
Систолическое давление в правом желудочке, мм рт. ст.	Признаков легочной гипертензии нет	Признаков легочной гипертензии нет	

В сентябре 2017 г. впервые госпитализирован в отделение кардиологии №1 УКБ №1, когда в клинической картине преобладали симптомы прогрессирования ИБС и ХСН. На электрокардиографии (ЭКГ) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 78 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, возможные очагово-рубцовые изменения миокарда по высоким боковым отделам, нарушения процессов реполяризации диффузного характера (рис. 1). Тогда же впервые определен уровень NT-proBNP 642 пг/мл (норма 0–176,8 пг/мл). Рентгенологически отмечались признаки полнокровия и обогащения легочного рисунка, расцененные как проявления левожелудочковой сердечной недостаточности. По данным ЭхоКГ отмечалось снижение диастолической функции ЛЖ (снижение показателя E/A до 0,8), умеренная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ до 1,15 мм, дилатация левого предсердия до 65 мл, значимой клапанной патологии, зон асинергии миокарда не отмечено, систолическая функция сохранена (ФВ 55%). При холтеровском мониторингировании впервые выявлены жизнеугрожающие нарушения ритма – бессимптомные пароксизмы неустойчивой полиморфной желудочковой тахикардии. При проведении КАГ выявлена некоторая отрицательная динамика при сравнении с данными от 2015 г.: ОА стеноз 70% в области отхождения ветви тупого края, ПКА протяженный стеноз до 95%, окклюзия в среднем сегменте с хорошим заполнением дистального русла по внутри- и межсистемным коллатералям. В связи с выявленным ранним распространенным атеросклерозом коронарного и периферического русла у боль-

ного с повторными острыми сердечно-сосудистыми событиями на фоне приема антитромботической терапии выполнено генетическое исследование на тромбофилию с определением чувствительности к АСК. Верифицированы гетерозиготные мутации коагуляционного фактора XII, фибриногена-β, тромбоцитарного гликопротеина 1β, гена метионин синтазы редуктазы, ингибитора активатора плазминогена. Таким образом, выявлены нарушения плазменного и тромбоцитарных звеньев гемостаза, нечувствительность к препаратам АСК. Пациент консультирован гематологом, рекомендована двойная антитромботическая терапия: клопидогрел – 75 мг/сут и ривароксабан – 5 мг/сут под контролем анализа крови на анти-Ха-активность, тромбоэластограммы, уровня D-димеров. Проведен консилиум в составе кардиолога, гематолога, сердечно-сосудистого и эндovasкулярного хирургов: учитывая анамнез пациента, риск повторного вмешательства определен как крайне высокий, решено продолжить консервативную терапию.

Таким образом, на основании данных анамнеза и клиничко-лабораторного обследования верифицирован следующий диагноз: основное заболевание – ИБС [стенокардия II функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (ИМ без Q-зубца заднеперегородочной области от 2008 г.)].

Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III стадии с достижением 1-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Наследственная тромбофилия (гетерозиготные мутации в генах 4 факторов плазменного гемостаза и тромбоцитарного звена, резистентность к АСК). Дислипидемия.

Осложнения основного заболевания: НРС – пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. ХСН-сФВЛЖ III функционального класса (NYHA), 2a ст.

Отсутствующие заболевания: Атеросклероз аорты. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (окклюзия ПКА в проксимальном отделе, 70% стеноз проксимального отдела ОА). Стенозирующий атеросклероз БЦА: окклюзия общей сонной артерии и ВСА слева, стеноз 70% правой ВСА; каротидная эндатерэктомия левой ВСА в 2012 г. ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой спинномозговой артерии в 2017 г. Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (НПА справа, стеноз левой НПА 60%, окклюзия БПШ справа, окклюзия обеих ПБА), проксимальное БПШ синтетическим протезом в 2012 г., тромбоз шунта в 2013 г., бифуркационное аорто-бедренное шунтирование в 2017 г. Хронический бронхит курильщика вне обострения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: недостаточность кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Язвенная болезнь желудка вне обострения. Остеохондроз грудного отдела позвоночника.

Больной выписан с рекомендациями приема: периндоприл – 5 мг, ранолозин – 1000 мг/сут, розувастатин – 30 мг, эзетимиб – 10 мг, торасемид – 5 мг; начата терапия кордароном – 200 мг, ривараксобаном – 5 мг/сут, пантопразолом – 20 мг на ночь. Также инициирована терапия ивабрадином 2,5 мг утром и вечером в связи с невозможностью назначения β -АБ (выраженная гипотония).

В последующем пациент чувствовал себя удовлетворительно, субъективно отмечал улучшение самочувствия в виде снижения частоты приступов болей за грудной и большей толерантности к физическим нагрузкам.

В сентябре 2018 г. больной планово госпитализирован в отделение кардиологии №1 УКБ №1 с целью динамической оценки состояния. Лабораторно на фоне приема розувастатина 30 мг и эзетимиба 10 мг сохранялась дислипидемия с нецелевыми показателями липопротеинов низкой плотности (2,65 ммоль/л). На ЭКГ отмечалось урежение ЧСС до целевого уровня – 59 уд/мин (рис. 2). При анализе динамики Эхо-КГ отмечено значительное улучшение диастолической функции ЛЖ в виде повышения показателя Е/А до 1,14, уменьшения объема левого предсердия (см. таблицу). По данным холтеровского мониторирования достигнуты целевые значения среднесуточной ЧСС для пациентов с ИБС – 60 уд/мин, эпизоды желудочковой тахикардии не регистрировались. Мультиспиральная компьютерная томография БЦА: данных по поводу прогрессирования атеросклеротического поражения при сравнении с данными 2017 г. нет. Повторно проведен консилиум в составе кардиолога, гематолога, сердечно-сосудистого и эндоваскулярного хирурга, оптимальным методом ведения пациента выбрано продолжение консервативной терапии в связи с высокими рисками повторного оперативного вмешательства. Диагностическая концепция по результатам обследования не претерпела изменений. Консервативная терапия скорректирована в отношении увеличения дозировки розувастатина до 40 мг/сут; в остальном лечение без изменений.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение позволяет оценить дополнительный положительный вклад терапии ингибитором if -каналов ивабрадином в улучше-

ние диастолической функции ЛЖ у пациента с верифицированной ИБС, осложненной ХСН-сФВЛЖ, а также с атеросклеротическим поражением сосудистого русла сонных артерий и артерий нижних конечностей, наследственным нарушением плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. В связи с отсутствием целевой ЧСС, выраженной диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ, и с опорой на положительный опыт применения ивабрадина в группе пациентов с ХСН-нФВЛЖ больному назначен данный препарат без изменения основной схемы терапии. На фоне коррекции терапии через 12 мес отмечены достижение целевой среднесуточной ЧСС 60 уд/мин при отсутствии гемодинамически значимых пауз ритма, улучшение диастолической функции ЛЖ, незначительное уменьшение объема левого предсердия. Вероятнее всего, подобная положительная динамика обусловлена не только увеличением продолжительности диастолы и, соответственно, улучшением наполнения коронарных артерий. Не менее значимым кофактором в отношении улучшения диастолической функции у данного пациента явилось патогенетически обоснованное назначение антикоагулянтной терапии в связи с наличием наследственной тромбофилии, что, вероятно, привело к улучшению реологических свойств крови, в первую очередь, на уровне микроциркуляции.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость своевременного определения показаний к назначению блокаторов if -каналов у пациентов с ХСН ишемического происхождения с высоким риском осложнений и снижением диастолической функции ЛЖ в качестве добавления к терапии β -АБ или при невозможности их назначения на фоне сохранного синусового ритма. Данный клинический случай является примером успешного назначения ивабрадина у пациента с четкими показаниями: субоптимальная ЧСС для больного ИБС и ХСН-сФВЛЖ, эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ, невозможность назначения β -АБ из-за выраженной тенденции к гипотонии. Также обращают на себя внимание возможное влияние плейотропных эффектов препарата на улучшение функции эндотелия, уменьшение выраженности ремоделирования сосудистого русла и миокарда у тяжелого коморбидного пациента. Однако для более широкого внедрения в практику применения ивабрадина у данной группы пациентов необходимо проведение крупных многоцентровых исследований при достаточной выборке больных с целью улучшения отдаленного прогноза столь тяжелой группы лиц.

Поддерживается Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Kenworthy W, Guba K, Sharma R. The patient with left ventricular systolic dysfunction now and in the future. *Br J Hosp Med (Lond)* 2016; 77: 516–22. DOI: 10.1177/2040622318784556

2. Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность. 2006; 7 (1): 112–5. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
[Fomin I.V. et al. Rasprostranennost' khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii – dannye EPOKha-KhSN. Serdechnaia Nedostatochnost'. 2006; 7 (1): 112–5. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13> (in Russian).]
3. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА – О-ХСН). Сердечная недостаточность. 2004; 5 (1): 4–7.
[Ageev F.T., Danielian M.O., Mareev V.Iu. et al. Bolnye s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu v rossiiskoi ambulatomoi praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniia (po materialam issledovaniia EPOKha – O-KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2004; 5 (1): 4–7 (in Russian).]
4. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7 (4): 164–71.
[Mareev V.Iu., Danielian M.O., Belenkov Iu.N. Ot imeni rabochei gruppy issledovaniia EPOKha-O-KhSN. Sravnitel'naia kharakteristika bol'nykh s KhSN v zavisimosti ot velikinyi FV po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniia EPOKha-O-KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2006; 7 (4): 164–71 (in Russian).]
5. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Failure 2013; 15 (7). DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
6. Mozzafarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016; 133: e38–e360. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
7. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: management, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108/resources/chronic-heart-failure-in-adultsmanagement-pdf-35109335688901> (2010, accessed 14 January 2018).
8. Cook S, Togni M, Schaub MC et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? Eur Heart J 2006; 27: 2387–93.
9. Fox K, Borer JS, Camm AJ et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 823–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.079>
10. Reil JC and Bohm M. The role of heart rate in the development of cardiovascular disease. Clin Res Cardiol 2007; 96: 585–92. DOI 10.1007/s00392-007-0537-5
11. Lechat P, Hulot JS, Escolano S et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. Circulation 2001; 103: 1428–33. <https://doi.org/10.1161/01>
12. Flannery G, Gebrigg-Mills R, Billab B et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. Am J Cardiol 2008; 101: 865–69. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.023
13. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med 2009; 150: 784–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006
14. Gloekler S, Traupe T, Stoller M et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. Seiler Heart 2014; 100 (2): 160–6. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304880
15. Lopatin YM, Vitale C. Effect of ivabradine on central aortic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: What do we know? Int J Cardiol 2016; 224: 145–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.054
16. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8
17. Tardif J-C, Ponikowski P, Kaban T on behalf of the ASSOCIATE investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. Int J Cardiol 2013; 168: 789–94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.011>
18. Svedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376 (9744): 875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016; 18 (8): 891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592

Информация об авторах / Information about the authors

Беленков Юрий Никитич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Привалова Елена Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ильгисонис Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Найманн Юлия Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Жито Алексей Владимирович – аспирант каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: azhito77@mail.ru

Iurii N. Belenkov – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Elena V. Privalova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Irina S. Ilgisonis – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Iulia I. Naymann – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Alexey V. Zhito – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: azhito77@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication:

Итоги XIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

Для цитирования: Итоги XIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. CardioСоматика. 2019; 10 (3): DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190479

Conference Proceedings

Results of XII Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Rehabilitation and secondary prevention in cardiology" of the Russian Society of Cardiosomal Rehabilitation and Secondary Prevention

For citation: Results of XII Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Rehabilitation and secondary prevention in cardiology" of the Russian Society of Cardiosomal Rehabilitation and Secondary Prevention CardioSomatics. 2019; 10 (3): DOI: 10.26442/22217185.2019.3.190479

Традиционная объединенная XIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) с большим успехом прошла 21–22 мая 2019 г. в Нижнем Новгороде.

Конференция была организована РосОКР при участии Российского кардиологического общества (РКО), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Союза реабилитологов России (СРР), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, ФГБУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России и Министерства здравоохранения Нижегородской области. В работе конференции приняли участие более 300 врачей разных специальностей из 27 субъектов и городов Российской Федерации. Об участии в конференции заявили специалисты из 7 стран мира. На конференции своими знаниями, опытом и результатами научных исследований поделились сотрудники ведущих национальных научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений России, а также крупных республиканских и областных медицинских учреждений практического здравоохранения.

С приветственным словом к участникам конференции обратились: доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации Д.М. Аронов – президент Общественной общероссийской организации РосОКР, доктор медицинских наук Н.Н. Карякин – ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ», доктор медицинских наук, профессор Г.Е. Иванова – главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, доктор медицинских наук И.В. Фомин – председатель Нижегородского регионального отделения РосОКР и доктор меди-

цинских наук Н.Ю. Боровкова – председатель Нижегородского регионального отделения РКО.

Конференцию открыл президент РосОКР, заслуженный деятель науки РФ, профессор Д.М. Аронов. Он отметил важность ее проведения, обозначил круг современных задач, требующих решения в области кардиологической и соматической реабилитации и вторичной профилактики, представил успехи и недостатки в создании системы медицинской реабилитации в России, подчеркнул настоятельную необходимость дальнейшего развития этого направления в России для снижения показателей сердечно-сосудистой и общей смертности.

Доктор медицинских наук И.В. Фомин – председатель Нижегородского регионального отделения РосОКР рассказал о перспективах и трудностях организации реабилитационно-профилактической помощи больным с хронической сердечной недостаточностью в системе практического здравоохранения.

На конференции рассматривались особо значимые вопросы кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, диктуемые современной ситуацией в медицине: достижения, нерешенные вопросы и перспективы кардиореабилитации в России; лечение и реабилитация больных с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких и другой сопутствующей патологией; реабилитация после кардиохирургических вмешательств у взрослых и детей; возможности реабилитации в онкологии и гериатрии; применение новых реабилитационных технологий и методов в условиях коморбидности пациента; патофизиологические аспекты физических нагрузок и физических тренировок; вопросы вторичной профилактики при сердечно-сосудистых заболеваниях, коморбидных состояниях и диспансеризации; медикаментозная терапия в реабилитации и вторичной профилактике; проблемы

ведения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в клинической практике.

В рамках XIII Российской научно-практической конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» были проведены 24 научных симпозиума и сессии, на которых представлены 105 докладов и лекций ведущих специалистов со всей России, а также международных специалистов. Результаты своей научной работы представили и молодые ученые. В рамках конференции проводились клинические разборы, образовательные лекции, школы-семинары по наиболее значимым вопросам реабилитации и профилактики в кардиологии и в медицине в целом.

В рамках конференции под председательством президента РосОКР, профессора Д.М. Аронова, вице-президента РосОКР, профессора М.Г. Бубновой и почетного председателя Нижегородского регионального отделения РКО, профессора Н.Н. Боровкова прошли симпозиумы, посвященные обсуждению организационных вопросов становления кардиореабилитационной службы в регионах России. Свой клинический опыт организации реабилитации в области кардиологии и соматической патологии представили главные кардиологи, терапевты и специалисты по медицинской реабилитации, руководители центров и отделений медицинской реабилитации из Нижнего Новгорода (О.Ф. Смирнова, Н.Н. Боровков, Т.В. Буйлова), Челябинска (А.А. Сприкут, Л.А. Эфрос), Омска (О.Ю. Кореннова, Е.П. Приходько, С.П. Подольная), Уфы (И.М. Карамова), Ульяновска (Е.В. Мовчан), Воронежа (Н.И. Остроушко, В.Н. Белов), Кемерово (О.Л. Барбараш, Е.Д. Баздырев, С.А. Помешкина), Болгарии (А. Алексиев) и др.

На конференции активно обсуждались актуальные вопросы улучшения прогноза больных после острого инфаркта миокарда и изменения подходов к ведению больных с ишемической болезнью сердца. Результатами научных исследований и практической работы поделились специалисты из разных городов России: профессор М.Г. Бубнова (Москва), профессор С.А. Болдуева (Санкт-Петербург), профессор Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург), профессор И.В. Фомин (Нижний Новгород), профессор Н.Ю. Боровкова (Нижний Новгород), профессор Е.И. Тарловская (Нижний Новгород) и др. Один из симпозиумов конференции был организован сотрудниками отделения неотложной кардиологии Регионального сосудистого центра №2, в рамках которого были представлены результаты клинической работы по лечению и реабилитации больных с острым коронарным синдромом в Нижнем Новгороде.

Большое внимание на конференции уделялось вопросам лечению и реабилитации пациентов с сердечной недостаточностью. В рамках конференции был организован симпозиум, посвященный 3-летию работы Городского центра хронической сердечной недостаточности (Нижний Новгород).

В рамках конференции было освещено новое формирующееся направление в области реабилитации – кардиоонкология, мнениями на эту тему поделились профессор Ю.А. Васюк (Москва), профессор Н.П. Лямина (Москва), профессор М.А. Шаленкова и соавт. (Нижний Новгород) и др. На конференции обсуждалась проблема коморбидности в современной медицине и пути ее решения посредством новых терапевтических и реабилитационных стратегий. С доклада-

ми на эту тему выступили профессор О.А. Кошельская (Томск), профессор Г.А. Чумакова (Барнаул), профессор М.М. Петрова (Красноярск), Е.И. Тарловская (Нижний Новгород) и др. В рамках научных сессий и симпозиумов рассматривались особенности программ реабилитации и вторичной профилактики в особых группах пациентов: в старших возрастных группах – докладчики профессор С.Ф. Гуляева и соавт. (Киров); у женщин – докладчик профессор Н.В. Ларева (Чита), после инвазивного лечения фибрилляции предсердий – докладчики профессор М.Г. Бубнова и соавт. (Москва), профессор С.В. Поветкин (Курск), профессор Б.Г. Искендеров (Пенза); с сахарным диабетом – докладчики член-корреспондент РАН В.Ю. Калашников (Москва), профессор О.А. Кошельская (Томск), кандидат медицинских наук А.Р. Вайсберг (Нижний Новгород) и др. Большое внимание было уделено лечению и реабилитации больных с заболеваниями органов дыхания. Кардиологи и пульмонологи совместно обсудили лечебно-реабилитационные мероприятия при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, легочном сердце – докладчики профессор Н.Ю. Григорьева и соавт. (Нижний Новгород), доктор медицинских наук Е.Д. Баздырев и соавт. (Кемерово), профессор Г.Г. Прозорова и соавт. (Воронеж), доктор медицинских наук А.А. Некрасов (Нижний Новгород).

Отдельные симпозиумы были посвящены разным методам медицинской реабилитации. Так, профессор И.Е. Мишина и соавт. (Иваново) представила направление дистанционной реабилитации, профессор Н.П. Лямина (Москва) поделилась опытом организации реабилитации в домашних условиях, профессор В.Н. Белов (Воронеж) озвучил методы организации реабилитации второго стационарно этапа.

В работе конференции приняли участие специалисты, занимающиеся вопросами детской кардиореабилитации – профессор Е.А. Дегтярева (Москва), профессор Л.А. Балыкова (Саранск), профессор Д.И. Садыкова (Казань).

О месте немедикаментозных факторов в лечебно-реабилитационных и профилактических программах говорили на других симпозиумах. Обсуждались разные аспекты воздействия физических тренировок и других физических факторов при разных состояниях (у спортсменов, при артериальной гипертензии, после острого инфаркта миокарда, перед выполнением оперативных вмешательств), а также роль диагностических методов в оценке и контроле эффектов реабилитационных мероприятий. На конференции широко освещались вопросы профилактических мероприятий. С докладами по этой тематике выступали профессор М.Г. Бубнова (Москва), кандидат медицинских наук Н.М. Ахмеджанов (Москва), профессор С.И. Дроздецкий (Нижний Новгород), профессор Г.С. Маль (Курск), профессор А.М. Калинина и кандидат медицинских наук Д.В. Кушунина (Москва).

На научных сессиях конференции рассматривались разные аспекты психологической реабилитации: докладчики – профессор А.Н. Репин (Томск), доктор медицинских наук С.А. Помешкина и соавт. (Кемерово), кандидат психологических наук Н.В. Фомина (Нижний Новгород), профессор Е.И. Тарловская (Нижний Новгород) и др.

**Оргкомитет благодарит
всех участников конференции.**

Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>



190
лет

со дня рождения
Г.А. Захарьина

- 14-15 февраля, **Саратов**, 50-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ saratov.rnmot.ru
- 28 февраля, **Черкесск**, 51-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ cherkessk.rnmot.ru
- 14-15 марта, **Краснодар**, 52-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ krasnodar.rnmot.ru
- 28-29 марта, **Томск**, 53-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ tomsk.rnmot.ru
- 5-6 апреля, **Нижний Новгород**, V Съезд терапевтов Приволжского федерального округа nnovgorod.rnmot.ru
- 25-26 апреля, **Пятигорск**, 54-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ pytigorsk.rnmot.ru
- 14-15 мая, **Барнаул**, 55-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ barnaul.rnmot.ru
- 28-29 мая, **Москва**, III Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной", III Всероссийская конференция молодых терапевтов mt.rnmot.ru
- 4-5 июня, **Хабаровск**, II Съезд терапевтов Дальнего Востока khabarovsk.rnmot.ru
- 20-21 июня, **Владикавказ**, 56-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ vladikavkaz.rnmot.ru
- 19-20 сентября, **Якутск**, III Съезд терапевтов республики Саха (Якутия) yakutsk.rnmot.ru
- 26-27 сентября, **Сургут**, 57-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ surgut.rnmot.ru
- 3-4 октября, **Мурманск**, 58-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ murmansk.rnmot.ru
- 17-18 октября, **Ростов-на-Дону**, VI Съезд терапевтов Южного федерального округа rostov.rnmot.ru
- 31-1 октября/ноября, **Саранск**, 59-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ saransk.rnmot.ru
- 20-22 ноября, **Москва**, XIV Национальный Конгресс терапевтов congress.rnmot.ru
- 5-6 декабря, **Иваново**, 60-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ ivanovo.rnmot.ru

6
1
9
2
0
1
9

Подробнее на сайте www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

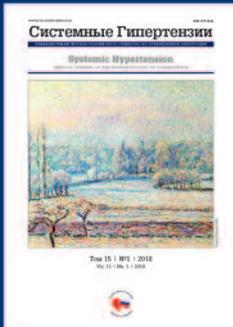


ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru



«Consilium Medicum»

- для практикующих врачей
- 12 номеров в год
- каждый номер посвящен различным разделам медицины
- тираж 55 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



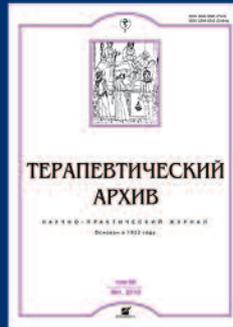
«Системные гипертензии»

- для кардиологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.Е.Чазова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Кардиосоматика»

- для кардиологов, эндокринологов, терапевтов и неврологов
- 4 номера в год
- тираж 10 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Терапевтический Архив»

- для терапевтов
- 12 номеров в год
- тираж 5 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК, базы Scopus и Web of Science



«Справочник Поликлинического Врача»

- для врачей поликлиник
- 6 номеров в год
- тираж 45 000 экз.



«Участковый Терапевт»

- для терапевтов поликлиник
- 12 номеров в год
- тираж 35 000 экз.



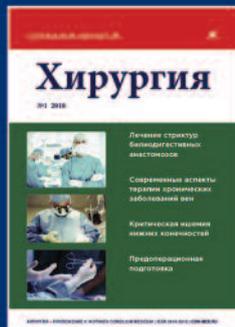
Педиатрия – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 4 номера в год
- гл. редактор И.Н.Захарова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



Гастроэнтерология – приложения к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год.
- Тираж 20 000 экз.



Хирургия – приложения к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год.
- Тираж 20 000 экз.



Болезни органов дыхания – приложения к журналу «Consilium Medicum»

- 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



Дерматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»

- 4 номера в год.
- Тираж 15 000 экз.



Неврология и Ревматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.

Аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



«Гинекология»

- для акушеров-гинекологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор В.Н.Прилепская
- тираж 15 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Современная Онкология»

- для онкологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.В.Поддубная
- тираж 5 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психиатрия и психофармакотерапия»

- для психиатров и психофармакологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 35 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психические расстройства в общей медицине»

- для психиатров и терапевтов
- 4 номера в год
- гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Дневник психиатра»

- для психиатров
- 4 номера в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 15 000 экз.



«Сеченовский вестник»

- для психиатров
- 4 номера в год
- тираж 1 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Участковый Педиатр»

- для педиатров поликлиник
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Газета Невролога»

- для неврологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



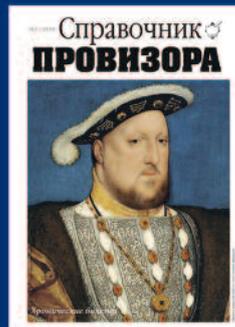
«Женская Консультация»

- для акушеров-гинекологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



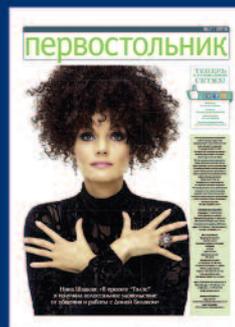
Dental Tribune
Стоматологическая газета (лицензионный проект)

- для стоматологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Справочник провизора»

- для провизоров, рассылка по аптекам России
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)

- для провизоров и фармацевтов
- 12 номеров в год
- тираж 50 000 экз.