

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

6'2022

Том 62

КОЭНЗИМ Q-10 В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ХСН и ФЛЖ:
СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЖЕСТКОСТИ
МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ И БИОМАРКЕРОВ
НАКОПЛЕНИЯ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК
У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА
РЕЦИДИВА ФП ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ
БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛЯЦИИ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ
ВАЛЬСАЛВЫ И СПЕКТРАЛЬНОЙ СЛЕДЯЩЕЙ
ЭХО КГ В ДИАГНОСТИКЕ ХСН и ФЛЖ

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ
К ФИЗИЧЕСКИМ ТРЕНИРОВКАМ У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX IS RELATED
WITH CARDIAC AUTONOMIC DYSFUNCTION
IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

CLINICAL USABILITY OF MORNING
SURGE BP FOR PREDICTING FUTURE
HYPERTENSION IN A YOUNG POPULATION

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО
СС РИСКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ACUTE AORTIC DISSECTION WITH
RIGHT-SIDED CHEST AND BACK
PAIN ACCOMPANIED BY LEFT-SIDED
LIMB DYSKINESIA



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает приблизительно один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции¹.

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни².

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.



МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:

1. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13
2. <https://www.heartfailurematters.org/ru>

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 417046/LCZ696/All/0322/1

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

6'2022

Том 62

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.

Научные редакторы: Лякишев А. А., Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)
Ардашев А. В. (Москва)
Аронов Д. М. (Москва)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Галявич А. С. (Казань)
Гарганеева А. А. (Томск)
Гендлин Г. Е. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)
Голицын С. П. (Москва)
Гуревич М. А. (Москва)
Деев А. Д. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Задонченко В. С. (Москва)
Затейщиков Д. А. (Москва)
Капелько В. И. (Москва)
Карпов Ю. А. (Москва)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мамедов М. Н. (Москва)
Марцевич С. Ю. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Орлова Я. А. (Москва)
Палеев Н. Р. (Москва)
Панченко Е. П. (Москва)
Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)
Першуков И. В. (Воронеж)

Погосова Н. В. (Москва)
Покровский А. В. (Москва)
Соколов Е. И. (Москва)
Сеферович Петар (Сербия)
Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Филиппатос Герасимос (Греция)
Фомин И. В. (Н. Новгород)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Явелов И. С. (Москва)
Albert Waldo (США)
Cappato Riccardo (Италия)
ČEŠKA Richard (Чехия)
Ma Chang-Sheng (Китай)
C. Michael Valentine (США)
Samuel Lévy (Франция)

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»

Директор Издательства:

Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:

Кочеткова И. А. тел.: +7 495 7652428

E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735

Для юридических лиц и организаций – ПН046

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)
Азизов В. А. (Азербайджан)
Атьков О. Ю. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)
Габинский Я. А. (Екатеринбург)
Джусипов А. К. (Казахстан)
Иоселиани Д. Г. (Москва)
Карпов Р. С. (Томск)
Коваленко В. Н. (Украина)
Курбанов Р. Д. (Узбекистан)

Мареев Ю. В. (Москва)
Попович М. И. (Молдавия)
Савина Н. М. (Москва)
Терещенко С. Н. (Москва)
Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.06.2022. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Коэнзим Q-10 в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью
и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и мета-анализ
Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Безграмбекова Ю.А. 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Взаимосвязь жесткости магистральных сосудов и биомаркеров
накопления сенесцентных клеток у пожилых пациентов
Сорокина А.Г., Ефименко А.Ю., Григорьева О.А., Новоселецкая Е.С., Басалова Н.А.,
Александрович Н.А., Вигровский М.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д.,
Орлов А.В., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Данилова Н.В., Дьячкова У.Д.,
Акопян А.А., Какоткин В.В., Асратян Д.А., Акопян Ж.А., Орлова Я.А. 15
- Потенциальные факторы риска рецидива фибрилляции
предсердий после катетерной баллонной криоабляции
Новиков И.А., Новиков П.С., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю.,
Малкина Т.А., Шария М.А., Соколов С.Ф., Майков Е.Б. 23
- Эффективность нагрузочной пробы Вальсальвы и спектральной
следающей эхокардиографии в диагностике сердечной недостаточности
с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
Сережина Е.К., Обрезан А.Г. 30
- Факторы, влияющие на приверженность к физическим тренировкам
амбулаторного этапа реабилитации у пациентов после коронарного шунтирования
Помешкина С.А., Беззубова В.А., Зверева Т.Н., Каган Е.С., Барбараиш О.Л. 37
- Triglyceride glucose index is related with cardiac
autonomic dysfunction in patients with metabolic syndrome
Akif Serhat Balcioğlu, Ekrem Aksu, Ahmet Çağrı Aykan 45
- Clinical usability of morning surge blood pressure
for predicting future hypertension in a young population
Mehmet Ozgeyik, Ozge Turgay Yildirim, Mufide Okay Ozgeyik, Selim Yildirim 51

ОБЗОРЫ

- Инклисиран – новая эра в гиполипидемической терапии
Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. 57
- Возможности оптимизации фармакотерапии больных высокого сердечно-сосудистого
риска с использованием фиксированных комбинаций лекарственных средств
Поветкин С.В., Корнилов А.А. 63
- Serum uric acid and the risk of ventricular arrhythmias: a systematic review
Ivana Purnama Dewi, Kresna Nugraha Setia Putra, Kristin Purnama Dewi,
Louisa Fadji Kusuma Wardhani, Rerdin Julario, Budi Baktijasa Dharmadjadi 70

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Acute aortic dissection with right-sided chest
and back pain accompanied by left-sided limb dyskinesia
Li-ping Xie, Zheng-ren Du, Chen Ying, Yan-jin Wei 74

Мареев В.Ю.^{1,2}, Мареев Ю.В.^{1,3}, Беграмбекова Ю.А.^{1,2}¹ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия² МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия³ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

Коэнзим Q-10 в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и мета-анализ

Цель	Целью исследования была оценка влияния терапии коэнзимом Q-10 у пациентов с ХСН на общую и сердечно-сосудистую смертность. Коэнзим Q-10 (Q-10) увеличивает перенос электронов в дыхательной митохондриальной цепи и обладает противовоспалительным и антиоксидантными эффектами, приводящими к улучшению функции эндотелия сосудов и снижению посленагрузки, что облегчает насосную деятельность сердца. У пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ) отмечается снижение уровня Q-10.
Материал и методы	Критерии включения в мета-анализ: 1) плацебо-контролируемые исследования; 2) включение не менее 100 пациентов; 3) публикация после 2010 года, что подразумевает оптимальную базовую терапию ХСН; 4) длительность не менее 6 месяцев; 5) включение сообщения о сердечно-сосудистой и/или общей смертности; 6) использование достаточных доз коэнзима Q-10 (>100 мг/сут.). Поиск проводился в базах данных CENTRAL, MEDLINE, Embase, Web of Science, E-library, ClinicalTrials.gov. Первичным показателем эффективности в данном систематическом обзоре и мета-анализе являлась смерть от всех причин. Вторичной точкой – смерть от сердечно-сосудистых причин. Мета-анализ проводился по методу Mantel-Haenszel. Оценка статистической гетерогенности проводилась критерием Кокрана (I^2). При $I^2 \geq 50\%$ использовалась модель случайных эффектов, а при $I^2 < 50\%$ модель фиксированного эффекта.
Результаты	Были проанализированы работы в период с 01.01.2011 до 01.12.2021 и выявлены 357 публикаций, из которых 23 соответствовали исследуемой теме, но только 6 (описывающие результаты четырех рандомизированных клинических исследований – РКИ), полностью соответствовали заявленным критериям. В окончательный анализ вошли результаты лечения 1139 пациентов (586 получавших лечение коэнзимом Q-10 и 553 – плацебо). Риск смерти по любым причинам проанализирован по данным 4 РКИ (1139 пациентов). Снижение риска на фоне применения Q-10 составило 36% (ОШ=0,64, 95% ДИ 0,48–0,87, $p=0,004$). Гетерогенность исследований была низкой ($Chi^2=0,84$; $p=0,84$; $I^2=0\%$). Риск сердечно-сосудистой смертности проанализирован по данным двух РКИ (863 больных). Снижение риска на фоне применения Q-10 было статистически значимым и составило 55% (ОШ=0,45, 95% ДИ: 0,32–0,64, $p=0,00001$). И в этом случае гетерогенность данных была низкой ($Chi^2=0,41$; $p=0,52$; $I^2=0\%$).
Заключение	Проведенный мета-анализ подтвердил положительное влияние коэнзима Q-10 на прогноз пациентов с ХСНнФВ, получающих рекомендованную базовую терапию.
Ключевые слова	Коэнзим Q-10; ХСН с низкой ФВ; прогноз; мета-анализ
Для цитирования	Mareev V. Yu., Mareev Yu. V., Begrambekova Yu. L. Coenzyme Q-10 in the treatment of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: systematic review and meta-analysis. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(6):3–14. [Russian: Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.А. Коэнзим Q-10 в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и мета-анализ. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):3–14]
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является итогом всех заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и во многом определяет прогноз подавляющего числа пациентов с болезнями сердца. Современные Рекомендации по диагностике и лечению ХСН предлагают новый алгоритм лечения пациентов с ХСН и низкой ($\leq 40\%$) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНнФВ), основанный на как можно бо-

лее быстром использовании четырехкомпонентной терапии. Препаратами, доказавшими улучшение прогноза пациентов с ХСНнФВ, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) плюс бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2 типа (ИНГТ-2)

[1, 2]. В случае задержки жидкости должны применяться диуретики. Все эти классы лекарств имеют класс рекомендаций I (должны быть применены), влияют на важные нейрогормональные механизмы прогрессирования ХСН, но не основной пусковой механизм болезни. Интересно, что исторически применение тройной нейрогормональной блокады (иАПФ/АРНИ плюс БАБ, плюс АМКР) рассматривалось как дополнение к стандартному лечению ХСН, включавшему сердечные гликозиды, обладающие положительными инотропными свойствами и комбинацией диуретиков. В совместных Рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского Кардиологического общества (РКО) и Российского Научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), начиная с 2002 года ХСН определяется, как «...синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению...» [3]. У пациентов с ХСНФВ это означает нарушение насосной (сократительной) функции сердца, которая и запускает нейрогормональные механизмы сначала компенсации, а при постоянном дисбалансе нейрогормонов – прогрессирования болезни. Иными словами, основные классы препаратов, рекомендованные для лечения ХСНФВ в 2021 году, не оказывают воздействия на основной пусковой механизм развития болезни. Позиции дигоксина при фибрилляции предсердий (класс IIA – должны быть рассмотрены для назначения) и особенно при синусовом ритме (класс IIB – могут быть рассмотрены для назначения) во многом необоснованно понижены. Вместе с тем в только что опубликованной статье «Правда ли положительный эффект дигоксина реально отличается от ИНГТ-2 типа у больных с ХСН со сниженной ФВЛЖ?» продемонстрировано практически одинаковое

влияние на риск смерти и госпитализаций сердечных гликозидов и ИНГТ-2, имеющих класс доказательности IA в лечении ХСНФВ [4]. Применение других препаратов, улучшающих насосную функцию сердца, не рекомендуется. Так, рандомизированное клиническое исследование (РКИ) GALACTIC-HF (2020 г.) продемонстрировало способность миоинового активатора омекаптова снижать риск смерти и обострения ХСН, особенно у пациентов с низкой ФВЛЖ (<30%) и синусовым ритмом, но пока этот препарат не зарегистрирован [5].

При ХСН миокард испытывает дефицит энергии, в первую очередь из-за дисфункции митохондрий [6]. Это обусловлено транскрипционными изменениями ключевых ферментов, участвующих в этих метаболических путях [7, 8]. Фармакологические воздействия на метаболизм митохондрий могут стать новым терапевтическим подходом к уменьшению дефицита энергии при СН [9]. В ситуации недостаточности внимания к «кардиотропным» средствам лечения ХСН, мы попытаемся обсудить возможности использования препаратов, способных улучшить метаболические свойства миокарда, в частности, убихинона (коэнзима Q-10). В 1957 году этот эндогенный фермент впервые был выделен из митохондрий [10]. В 1978 году за описание процессов хемиосмотического фосфорилирования с участием коэнзима Q-10 Питер Митчелл удостоен Нобелевской премии в области химии [11]. С середины 60-х годов XX века было сделано множество попыток применения коэнзима Q-10 в кардиологии.

Механизм действия и потенциальная роль коэнзима Q-10 при ХСН

В популярном обзоре проблемы с красноречивым названием «Сердце при ХСН – мотор без топлива» бы-

Рисунок 1. Потенциальные механизмы действия Коэнзима Q-10



ММП – матриксные металлопротеиназы; АТФ – аденозинтрифосфат; NF-κβ – транскрипционный фактор NF-κβ.

ла подробно обоснована роль митохондриальной дисфункции в нарушении нормальной сократительной функции сердца у больных с клинически выраженной ХСН [12]. Сегодня роль эндогенного (что гарантирует его безопасное применение) коэнзима Q-10 в поддержании функционирования митохондрий и улучшении работы миокарда хорошо известна [13]. Убихинон увеличивает перенос электронов в дыхательной митохондриальной цепи, что сопровождается активацией окислительно-го фосфорилирования и синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) (рис. 1) [14].

Дополнительными потенциально важными механизмами действия этого фермента являются его противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, приводящие к улучшению функции эндотелия сосудов и снижению послеагрузки, что облегчает насосную деятельность сердца [15]. В тоже время блокада образования свободных радикалов, вероятно, приводит к снижению токсической нагрузки на кардиомиоциты, блокаде разрушения ДНК и уменьшению активности апоптоза или программируемой гибели кардиомиоцитов [16, 17]. Кроме того, через влияние на экспрессию ядерного фактора транскрипции NF-κB, убихинон способен замедлять развитие фиброза миокарда и ремоделирования сердца [18, 19].

Дефицит коэнзима Q-10 при ХСН

При ХСН, особенно со сниженной ФВЛЖ, отмечается строгий параллелизм между активностью функционирования митохондрий и оксидативным стрессом, с одной стороны, и дефицитом коэнзима Q-10, с другой [20].

Как видно из рисунка 2А, у пациентов с тяжелой ХСН III–IV функциональных классов (ФК) концентрация убихинона в плазме оказалась ниже по сравнению с более легким течением болезни ХСН I–II ФК (зеленые столбцы 0,62 против 0,75 мкг/мл, $p < 0,05$). Но гораздо большие различия имели место в содержании коэнзима Q-10 в миокарде (рис. 2А, красные столбцы). Было выявлено статистически значимое снижение содержания убихинона в миокарде пациентов с ХСН III–IV при прогрессировании заболевания от I ко II и затем к III ФК заболевания [21]. Различия между больными с ХСН III–IV и I–II ФК были весьма значимыми (0,028 против 0,036 мкг/мл соответственно, $p < 0,001$).

На рисунке 2Б представлена взаимосвязь между уровнем коэнзима Q-10 и прогнозом больных ХСН. При уровне убихинона меньше медианы (0,73 мкг/мл) смертность оказалась значимо выше (39% против 22%, $p < 0,001$). Дополнительный анализ включил сочетание уровней убихинона и концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Как видно, при достаточном (выше 0,68 мкг/мл) уровне Q-10 и невысокой (ниже 235 пкмоль/л) концентрации NT-proBNP смерт-

Рисунок 2А. Содержание коэнзима Q-10 в плазме и миокарде больных ХСН в зависимости от функционального класса [17]

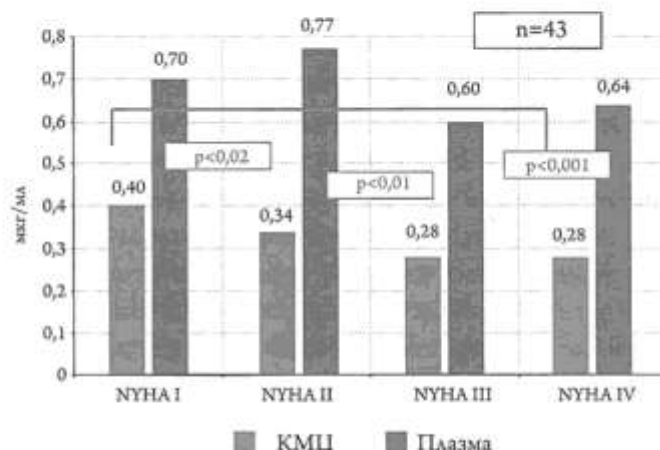
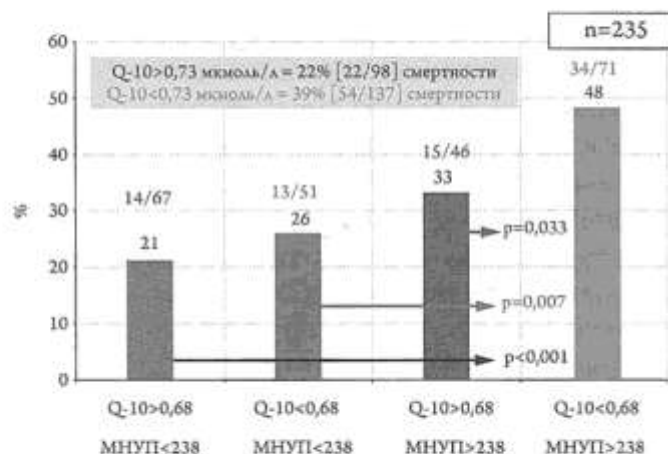
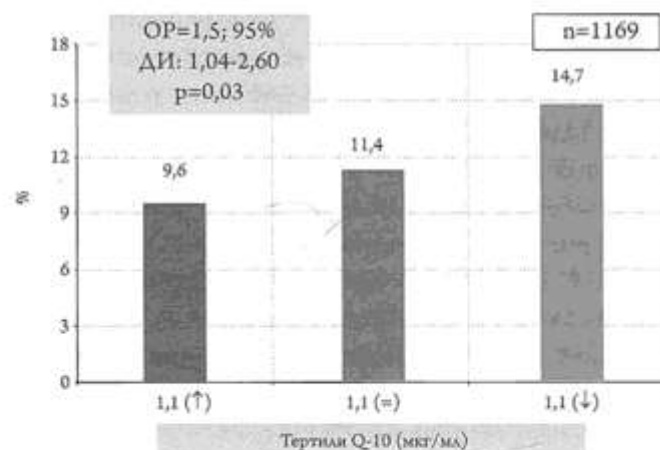


Рисунок 2Б. Связь содержания коэнзима Q-10 и концентрации мозгового натрийуретического пептида со смертностью пациентов с ХСН [18]



МНУП – мозговой натрийуретический пептид.

Рисунок 2В. Анализ риска смерти пациентов с ХСН в зависимости от концентрации коэнзима Q-10 в плазме [19]



ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

ность пациентов была минимальной – 21% за 2,69 лет наблюдения [22]. При снижении уровня убихинона ниже медианы смертность увеличивалась до 26%, при концентрации NT-proBNP выше медианы – до 33% и становилась максимальной (48%) при одновременном снижении уровня Q-10 и повышении концентрации NT-proBNP. На рисунке 2В представлен анализ смертности пациентов с ХСНнФВ в зависимости от уровня коэнзима Q-10 в плазме, выполненный на подгруппе участников РКИ CORONA (запланированный по протоколу анализ). У больных с самым высоким уровнем убихинона (высшая тертиль = 1,1 мкг/мл) смертность составила 9,6% в течение 32,8 месяцев наблюдения. Этот показатель оказался гораздо выше (14,7%) у больных с ХСНнФВ и низшей тертилью концентрации коэнзима Q-10 (0,49 мкг/мл) [23]. В однофакторном анализе риск смерти при ХСНнФВ и низком уровне убихинона возрастал в 1,5 раза ($p=0,03$), но в многофакторном анализе этот показатель терял свое самостоятельное влияние на прогноз больных, уступая уровню NT-proBNP. Необходимо отметить хорошую повторяемость результатов в трех совершенно разных исследованиях. Например, медиана концентрации убихинона в плазме составила 0,68 мкг/мл в исследовании с одновременной биопсией миокарда, 0,73 мкг/мл и 0,68 мкг/мл при разных анализах выживаемости когорты пациентов с ХСНнФВ и 0,74 мкг/мл при дополнительном анализе РКИ CORONA. Представленные данные стимулировали использование коэнзима Q-10 в лечении больных с ХСН.

Исследования с оценкой клинической эффективности коэнзима Q-10 при ХСН

С 1967 года были проведены десятки исследований, отличавшихся критериями отбора больных ХСН, задачами, конечными точками, длительностью наблюдения, использованными дозировками убихинона и типами анализа результатов. В настоящей статье мы попробуем кратко суммировать анализ влияния коэнзима Q-10 на прогноз больных ХСНнФВ. Первые серьезные попытки оценить влияние коэнзима Q-10 на систолическую функцию сердца при ХСН были предприняты в мета-анализе 2006 года, включившем 11 исследований ($n=297$), выполненных в период 1967–2005 гг. [24]. По результатам 10 из них (применялись дозы убихинона 60–200 мг/сут.) зафиксировано значимое увеличение ФВЛЖ на 3,68% (95% ДИ: 1,59–5,77; $p<0,00001$), но было отмечено наличие высокой гетерогенности включенных в анализ исследований ($I^2=86\%$). Более того, повышение ФВЛЖ было существенным и статистически значимым у пациентов, не получавших лечение иАПФ (+6,74%; 4 исследования), но не значимым в дополнение к терапии иАПФ (+1,51%; 6 исследований) [24]. Гетерогенность исследований

и различный эффект в зависимости от сопутствующей терапии не позволили снять все барьеры на пути утверждения убихинона в качестве обоснованного средства терапии ХСНнФВ.

Второй мета-анализ на эту тему, опубликованный в 2014 году Кохрейновской лабораторией, включил 7 исследований, из которых 4 совпали с предыдущим [25]. Результаты продемонстрировали значимое повышение концентрации коэнзима Q-10 в плазме крови (3 исследования; $n=112$) и отсутствие значимой динамики ФВЛЖ (2 исследования, $n=60$) и динамики толерантности к физическим нагрузкам (ФН) (2 исследования; $n=85$). Дополнительно авторы сделали вывод о невозможности достоверно судить о влиянии коэнзима Q-10 на прогноз больных с ХСН из-за отсутствия достоверной информации в большинстве исследований. Для проверки гипотезы о положительном влиянии коэнзима Q-10 на течение ХСН в РФ было проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование КУДЕСНИК (КУДЕсан в лечении больных Сердечной Недостаточностью: эффективность И безопасность в Комбинации со стандартной терапией) [26]. В группе воздействия использовались 3%-е капли водорастворимой формы коэнзима Q-10 [27]. Исследования, проведенные на кафедре фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ под руководством проф. Медведева О.С., показали, что биодоступность солибулизированной формы (Кудесан) в 2,5 раза больше биодоступности жирорастворимой формы Коэнзима Q-10 [28]. Используемая дозировка Кудесана 90 мг/сут., соответствовала дозе 225 мг для жирорастворимой формы препарата, что выше тех, которые применялись ранее [28, 29]. На фоне лечения Кудесаном в течение 6 месяцев ($n=101$) в сравнении с плацебо ($n=47$, рандомизация 2:1) концентрация коэнзима Q-10 значимо возросла с 1,43 до 2,62 мкг/мл ($p<0,001$). Это сопровождалось значимым снижением ФК ХСН ($p=0,033$), улучшением клинического состояния в виде баллов Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) ($p=0,036$) и увеличением дистанции теста 6-минутной ходьбы ($p=0,044$) в сравнении с плацебо. Увеличение ФВЛЖ составило 3,1% ($p=0,001$; в сравнении с контролем $p=0,038$). Выявлены статистически значимые различия в динамике мозгового натрийуретического пептида в процессе лечения: – 33 пг/мл в группе Кудесана, против +34 мг/мл в группе плацебо ($p=0,032$). Дополнительно отмечено улучшение качества жизни ($p<0,001$) и способности пациентов к самопомощи ($p=0,003$), по данным Канзасского опросника. Водорастворимая форма коэнзима Q-10 продемонстрировала способность значительно улучшать эффект стандартной терапии и может рассматриваться, как возможное дополнение к лечению ХСН.

Оценка возможного влияния Q-10 на прогноз больных с ХСН

Наконец, в 2013 году завершились два длительных РКИ по применению коэнзима Q-10 в лечении ХСНнФВ, позволившие впервые обсуждать возможность этого препарата влиять на прогноз. В первом исследовании, проводившемся в Швеции, коэнзим Q-10 в дозе 200 мг/сут. применялся вместе с биодобавкой, содержащей селен ($n=221$) в сравнении с плацебо ($n=222$), и за период 5,2 года значительно снизил риск и первичной конечной точки – сердечно-сосудистой (СС) смертности с 12,6 до 5,9% ($p=0,015$) [30]. При этом регистрировалось и значимое снижение уровня NT-proBNP ($p=0,014$), свидетельствующее об улучшении течения ХСН. Снижение смертности по любой причине с 16,2 до 12,8% было статистически незначимым ($p=0,29$). Через 2 года был опубликован досмотр этой группы пациентов, подтвердивший значимое снижение риска СС смертности в группе лечения убихиноном и селеном 46/221 против контроля 86/222 (Отношение угроз (ОУ, англ. – Hazard ratio) = 0,52, 95% ДИ: 0,36–0,74, $p=0,0004$) [31]. Интересно, что снижение риска СС смерти отмечалось при любой тяжести ХСН (от I до III ФК включительно). На этот раз и снижение риска смертности по любой причине достигало статистически значимой разницы (98/221 в группе лечения, против 120/222 в группе контроля, $p=0,041$). Второе исследование (Q-SYMBIO) изучало эффективность высокой (300 мг/сут.) дозы коэнзима Q-10 ($n=202$) в сравнении с плацебо ($n=218$) на комбинированную конечную точку СС смертность плюс госпитализации, связанные с обострением ХСН, необходимость механической поддержки кровообращения или пересадки сердца [32]. После 106 недель лечения снижение риска первичной точки исследования составило 43% (30/202 событий – 15% в группе лечения убихиноном против 57/218 событий – 26% в группе плацебо, $p=0,005$). Вторичными конечными точками были показатели СС и общей смертности. Общее число СС смертей значительно снижалось на 43% ($p=0,039$) с 16% (34/218 случаев в группе плацебо) до 9% (18/202 в группе лечения). Согласно результатам этого исследования всего 14 пациентов необходимо было пролечить коэнзимом Q-10 в течение 2 лет для предотвращения одной СС смерти у пациентов с ХСН. Параллельно статистически значимо уменьшился и риск смертности по любой причине на 42% ($p=0,036$) с 18% (39/218 летальных исходов в группе контроля) до 10% (21/202 смертей в группе лечения коэнзимом Q-10). Число нежелательных реакций (13%) не отличалось от группы плацебо (19%) ($p=0,110$). Критика этого исследования была основана на длительном периоде включения пациентов в исследование (общая длительность РКИ 8 лет) и большом позитивном эффек-

те при умеренном числе обследованных пациентов и конечных точек, что может приводить к излишне оптимистическим результатам [32]. Кроме того, сомнения возникали в тщательности контроля за пациентами в разных географических областях. Для частичного ответа на эти вопросы был проведен отдельный анализ подгруппы пациентов только из Европейских центров, где проведение полностью соответствовало принципам надлежащей клинической практики (GCP) [33]. Европейские пациенты ($n=231$) были старше (64,8 против 62,2 лет, $p=0,007$), чаще имели фибрилляцию предсердий (26% против 18%, $p=0,019$) чаще принимали БАБ (88% против 73%, $p<0,001$), статины (57% против 36%, $p<0,001$) и антикоагулянты (37% против 25%, $p=0,001$). Риск первичной конечной точки в этой группе больных снизился на 77% (ОУ=0,23; 95% ДИ 0,11–0,51; $p<0,001$) или с 27% (33/123 случая) в группе плацебо до 9% (10/108 случаев) в группе лечения коэнзимом Q-10. Относительный риск смерти по любой причине снижался с 20% (24/123) до 9% (10/108) или на 53% ($p=0,04$). Иными словами, полученные результаты полностью совпадают с основным анализом. После завершения этих двух абсолютно позитивных исследований большинство комментариев были посвящены потенциальной роли коэнзима Q-10 в лечении ХСН, отмечались как положительное влияние на прогноз, так и доступность, минимальный риск нежелательных реакций и невысокая цена [34, 35]. Передовая статья, комментировавшая исследование Q-SYMBIO, завершалась каламбуром, перефразировавшим Альбера Камю: «Больные ХСН тратят огромное количество энергии, пытаясь быть нормальными» [36]. Конечно, были и комментарии о необходимости проведения еще одного более крупного РКИ. Главный исследователь Q-SYMBIO, профессор Mortensen, считает, что проведение еще одного исследования крайне маловероятно из-за отсутствия финансирования препаратов, вышедших из-под патента, и не совсем этично, исходя из уже выявленной существенной эффективности коэнзима Q-10 [37]. Однако в Европейских рекомендациях по лечению ХСН 2016 и 2021 годов результаты вышеперечисленных исследований не рассматривались. В 2017 году был опубликован новый мета-анализ, включивший 14 РКИ ($n=2149$), из которых в семи ($n=1827$) оценивалась динамика смертности по любой причине после лечения убихиноном пациентов с ХСНнФВ [38]. По результатам отмечено значимое снижение риска смерти на 31% (95% ДИ: 0,50–0,95; $p=0,02$; $I^2=0\%$). Кроме того, было продемонстрировано значимое увеличение толерантности к ФН, но динамика ФВЛЖ и ФК ХСН не достигала статистически значимых различий. Предвзятости публикаций (publication bias) выявлено не было и для показателя смертности $p=0,387$ (Egger's test). Авторы подтвердили, что исключе-

ние любого из этих исследований не влияло на получаемые результаты. Но, как и к любому мета-анализу, можно предъявлять определенные претензии. За исключением уже процитированных относительно крупных исследований (Шведского и Q-SYMBIO) лишь еще одно, законченное в 2015 году, проводилось на фоне современной терапии ХСН [31, 32, 39]. В остальных четырех, выполненных до 2000 года, ни дозы убихинона, ни базовая терапия ХСН не отвечали современным реалиям. В 2021 году был опубликован еще один мета-анализ по применению коэнзима Q-10, выполненный Кохрейновской лабораторией и включивший 11 исследований, 1573 больных (6 повторяющихся с мета-анализом 2017 года и 5 новых) [40]. Однако оценку влияния на смертность авторы сделали лишь на материалах одного РКИ Q-SYMBIO и пришли к выводу, что «...коэнзим Q-10, возможно, снижает смертность (на 42%) и госпитализации при ХСН на основании данных среднего качества». В двух исследованиях ($n=1061$) относительный риск (ОР) госпитализаций, связанных с обострением ХСН, статистически значимо снижался на 38% (ОР=0,62, 95% ДИ: 0,49–0,78). В этом случае для предотвращения одной госпитализации необходимо было пролечить убихиноном 10 пациентов с ХСНнФВ. Прирост ФВЛЖ, по данным мета-анализа, составил +1,77%, по сравнению с плацебо, что достигало статистической значимости (для сравнения – в исследовании КУДЕСНИК + 1,8%). Увеличение толерантности к ФН не было статистически значимым, как и снижение риска нежелательных явлений, хотя изменения были в пользу лечения коэнзимом Q-10 [41]. Авторы мета-анализа отметили неоднородность и гетерогенность данных.

Новый мета-анализ по влиянию коэнзима Q-10 на прогноз больных ХСНнФВ

Несмотря на положительные результаты РКИ (Q-SYMBIO) и результаты предыдущих мета-анализов, мы предприняли попытку провести еще один, соответствующий следующим критериям: 1) плацебо-контролируемые исследования; 2) включение не менее 100 пациентов; 3) публикация после 2010 года, что подразумевает оптимальную базовую терапию ХСН; 4) длительность не менее 6 месяцев; 5) включение сообщения о СС и/или общей смертности; 6) использование достаточных дозы коэнзима Q-10 (>100 мг/сут.). Мета-анализ был выполнен в полном соответствии с международными правилами и Рекомендациями PRISMA [42], последней версией рекомендации Кохрейновской лабораторией [43] и Российскими Рекомендациями по проведению мета-анализов [44]. Поиск проводился в базах данных CENTRAL, MEDLINE, Embase, Web of Science, E-library, ClinicalTrials.gov. Первичным показателем эффективности в данном мета-анализе являлась смерть от всех при-

чин. Вторичной точкой – смерть от СС причин. Систематический поиск и отбор публикаций проводился одним исследователем. В качестве меры эффекта использовалось отношение шансов (ОШ). Непосредственно мета-анализ проводился по методу Mantel-Haenszel с использованием программы RevMan. Оценка статистической гетерогенности проводилась по критерию Кокрана (I^2), значимой гетерогенность принималась в случае $I^2 \geq 50\%$, что являлось основанием для проведения мета-анализа по модели случайных эффектов. Также гетерогенность оценивалась при помощи критерия хи-квадрат, при этом порогом для статистической значимости бралось $p < 0,1$. В случаях когда статистическая гетерогенность не достигала 50%, для проведения мета-анализа применялась модель фиксированного эффекта. Оценка методологического качества включенных РКИ проводилась при помощи инструмента, предложенного Обществом Кокрановского сотрудничества [41]. Были проанализированы базы данных CENTRAL, MEDLINE, Embase, Web of Science, E-library, ClinicalTrials.gov в период с 01.01.2011 до 01.12.2021 и выявлены 357 публикаций, из которых 23 соответствовали исследуемой теме, но только 6 (описывающие результаты четырех РКИ) полностью соответствовали заявленным критериям. В таблице 1 приведены эти исследования с оценкой методологического качества включенных РКИ.

В итоге в окончательный анализ вошли результаты лечения 1139 пациентов (586 получавших лечение коэнзимом Q-10 и 553 плацебо). Их исходные характеристики представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, группы были полностью сбалансированными и представляли типичных пациентов с ХСНнФВ (ФВЛЖ $\approx 33,5\%$, NT-proBNP ≈ 1003 пг/мл) различной выраженности. I ФК ХСН диагностировался у 21%, II ФК – у 22%, III ФК – у 53% и, наконец, IV ФК – у 4% обследованных. Базовая терапия в основном соответствовала рекомендациям, в частности, по применению тройной нейрогормональной блокады.

На рисунке 3 представлены итоги мета-анализа (4 РКИ, 1139 больных), подтверждающие статистически значимое снижение риска смерти по любой причине у больных ХСНнФВ на фоне лечения коэнзимом Q-10 плюс к оптимальной нейрогормональной блокаде. Снижение риска составило 36% (ОШ=0,64, 95% ДИ 0,48; 0,87; $p=0,004$). Гетерогенность исследований была низкой ($\chi^2=0,84$; $p=0,84$; $I^2=0\%$), что подтверждает достоверность результатов мета-анализа. Необходимо пролечить 12 пациентов в течение в среднем 35 месяцев, чтобы предотвратить одну смерть.

На рисунке 4 представлены результаты мета-анализа по влиянию коэнзима Q-10 на риск СС смертности у больных ХСНнФВ (2 РКИ, 863 больных). Снижение

Таблица 1. Исследования по применению коэнзима Q-10 у больных ХСН и ФВ, включенные в мета-анализ

Исследования	N (Q-10)/ N (плацебо)	Доза Q-10 мг/сут	Смещение, возникающее в процессе рандомизации	Смещение из-за отклонений от заплани- рованных вмеша- тельств	Смещение из-за отсутствия данных о резуль- татах	Предвзятость в измерении результата	Предвзятость при выборе сообщаемого результата
Alehagen et al., 2013, Alehagen et al., 2015	221/222	200	+	+	?	+	+
КУДЕСНИК, Мареев В.Ю. и др., 2016	101/47	225	+	+	?	-	?
Q-SYMBIO Mortensen et al., 2014, 2018	202/218	300	+	+	+	+	+
Zhao et al., 2015	62/66	2 мг/кг	?	?	+	+	?

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, включенных в мета-анализ

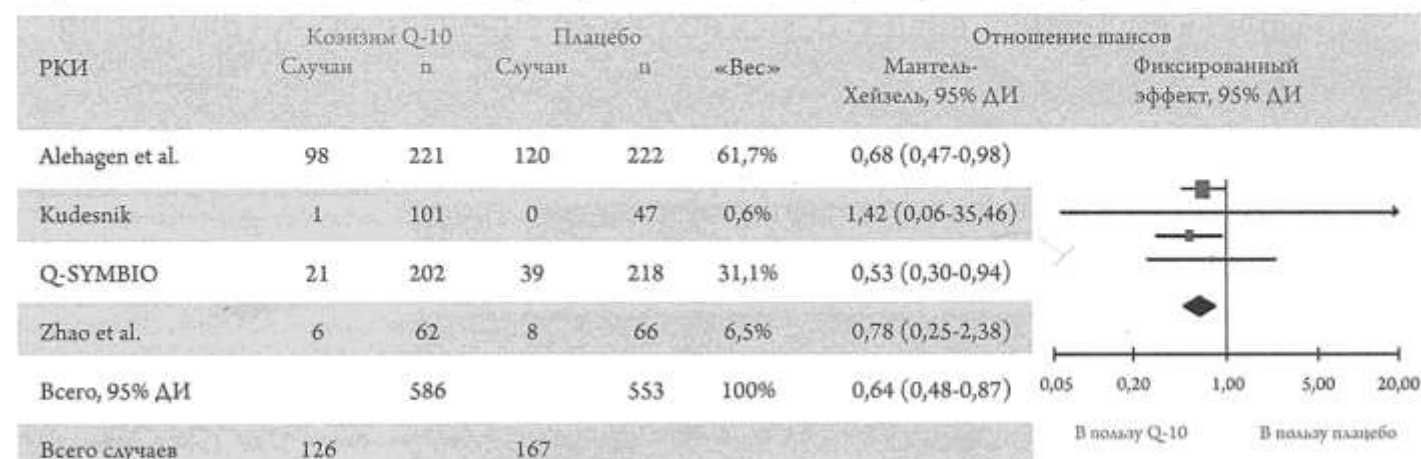
Параметры	Коэнзим Q-10, n=586	Плацебо, n=553
4 РКИ, длительность, мес. (Q-10 vs плацебо)	62 (221 vs 222); 6 (101 vs 47); 24 (202 vs 218); 12 (62 vs 66)	
Возраст, лет	68±7,4*	68,5±7,1
Средний ФК	2,40±0,88	2,42±0,91
ФВЛЖ (%)	33,6±5,0	33,3±5,2
NT-proBNP, пг/мл	1017±258	988±221
Блокаторы РААС	405 (69,1%)	391 (70,7%)
БАБ	365 (62,3%)	352 (63,6%)
АМКР	157 (26,8%)	142 (25,7%)

* – разброс данных вычислялся на основании средних по данным каждого из РКИ.
РКИ – рандомизированное клиническое исследование;
ФК – функциональный класс; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (В-типа); РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; БАБ – бета-адреноблокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

риска составило 55% (ОШ=0,45, 95% ДИ: 0,32–0,64, $p=0.00001$). И в этом случае гетерогенность данных была низкой ($\text{Chi}^2=0,41$; $p=0,52$; $I^2=0\%$). Необходимо пролечить убихиноном 9 пациентов в течение 35 месяцев для предотвращения одной СС смерти у больных ХСН и ФВ. Для исключения предвзятости публикаций, включенных в мета-анализ данных, мы провели анализ воронкообразного графика (Funnel plot) (рис. 5).

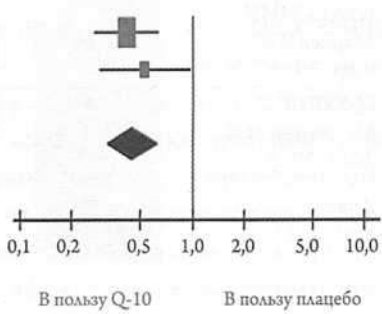
Представленные данные (симметричность результатов отдельных РКИ) подтверждают корректность проведенного мета-анализа и отсутствие предвзятости опубликованных данных [45, 46]. В одном из исследований, включенных в мета-анализ, коэнзим Q-10 использовался вместе с биодобавкой селена [30, 31]. По результатам исследования BIOSTAT-HE, низкий уровень микроэлемента селена сочетался со снижением ФВ, увеличением смертности и ухудшением функционирования митохондрий у пациентов с ХСН и ФВ [47]. По мнению исследователей, в этом случае терапия селеном может оказывать положительное воздействие на течение и про-

Рисунок 3. Мета-анализ влияния коэнзима Q-10 на риск (отношение шансов) смерти по любой причине у больных ХСН и ФВ



Гетерогенность: $\text{Chi}^2=0,84$; $df=3$ ($p=0,84$); $I^2=0\%$. Дост. общего эффекта: $Z=2,89$ ($p=0,004$).
РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 4. Мета-анализ влияния коэнзима Q-10 на риск (отношение шансов) сердечно-сосудистой смертности у больных ХСН и ФВ

РКИ	Коэнзим Q-10		Плацебо		«Вес»	Отношение шансов	
	Случай	n	Случай	n		Мантель-Хейзель, 95% ДИ	Фиксированный эффект, 95% ДИ
Alehagen et al.	46	221	86	222	69,5%	0,42 (0,27-0,63)	
Q-SYMBIO	18	202	34	218	30,5%	0,53 (0,29-0,97)	
Всего, 95% ДИ		423		440	100%	0,45 (0,32-0,64)	
Всего случаев	64		120				

Гетерогенность: $\chi^2=0,41$; $df=1$ ($p=0,52$); $I^2=0\%$. Дост. общего эффекта: $Z=4,51$ ($p=0,0001$).
РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ДИ – доверительный интервал.

гноз ХСН [48]. Учитывая, что вычленил эффект каждого из компонентов комбинированной терапии (коэнзим Q-10 200 мг/сут. плюс биодобавка селен) не представлялось возможным, мы провели дополнительный анализ чувствительности модели с исключением этого исследования (рис. 6).

При этом шанс умереть по любой причине (3 РКИ, 696 больных) статистически значимо снижался на 41% ($ОШ=0,59$, 95% ДИ: 0,36–0,97; $p=0,04$). Гетерогенность исследований сохранялась низкой ($\chi^2=0,64$; $p=0,73$; $I^2=0\%$), что подтверждает правомочность выводов основного мета-анализа. Аналогично имело место и значимое снижение риска сердечно-сосудистой смертности (1 РКИ, 420 больных) на 47% ($ОП=0,53$, 95% ДИ: 0,29–0,97, $p=0,04$). Также был проведен анализ чувствительности, в котором вместо ОШ для оценки эффективности

Рисунок 5. Воронкообразная диаграмма рассеивания результатов исследований, включенных в мета-анализах по лечению больных ХСН и ФВ коэнзимом Q-10

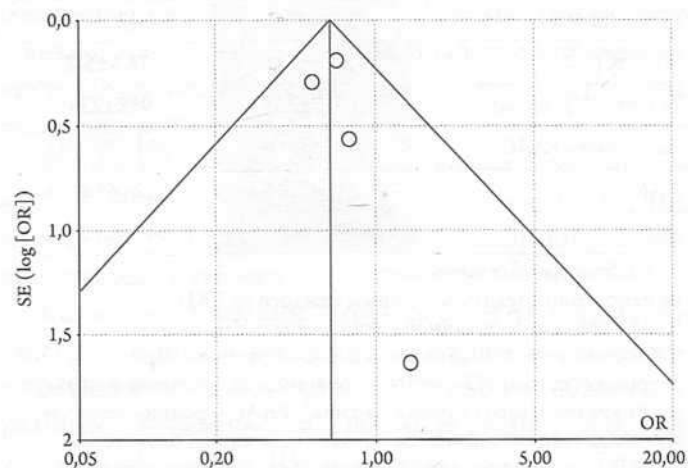
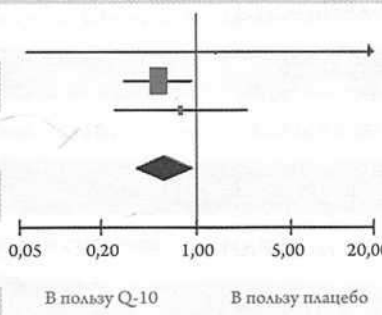


Рисунок 6. Дополнительный анализ «чувствительности» влияния коэнзима Q-10 (без других биодобавок) на отношение шансов смерти по любой причине у больных ХСН и ФВ

РКИ	Коэнзим Q-10		Плацебо		«Вес»	Отношение шансов	
	Случай	n	Случай	n		Мантель-Хейзель, 95% ДИ	Фиксированный эффект, 95% ДИ
Alehagen et al.	98	221	120	222	0,0%	0,68 (0,47-0,98)	
Kudesnik	1	101	0	47	1,6%	1,42 (0,06-35,46)	
Q-SYMBIO	21	202	39	218	81,4%	0,53 (0,30-0,94)	
Zhao et al.	6	62	8	66	17,0%	0,78 (0,25-2,38)	
Всего, 95% ДИ		365		331	100%	0,59 (0,36-0,97)	
Всего случаев	28		47				

Гетерогенность: $\chi^2=0,64$; $df=2$ ($p=0,73$); $I^2=0\%$. Дост. общего эффекта: $Z=2,09$ ($p=0,04$).
РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ДИ – доверительный интервал.

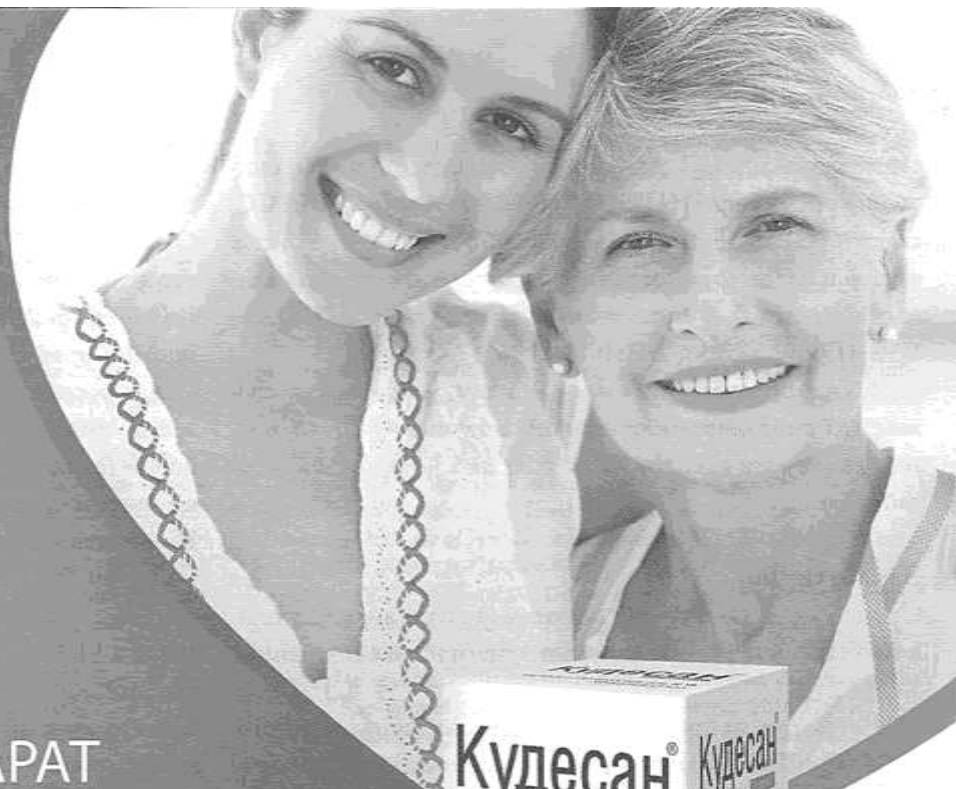
Кудесан®

Qudesan®

ЭНЕРГИЯ СЕРДЦА!



ПРЕПАРАТ
КОЭНЗИМА Q₁₀



КУДЕСНИК - клиническое исследование*

Многоцентровое, рандомизированное, проспективное, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата коэнзима Q₁₀ (Кудесан®) в дополнение к стандартной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Главный исследователь, проф. Мареев В.Ю.

В группе, получавшей Кудесан®, достигнуто улучшение функционального состояния пациентов с ХСН:

- Удлинение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы
- Больше пациентов с улучшением ФК (NYHA) ХСН
- Снижение суммарного балла по ШОКС
- Прирост ФВ ЛЖ, уменьшение размеров камер сердца, тенденция к снижению уровня МНУП
- Улучшение параметров оценки качества жизни пациентов

Кудесан® способствует повышению эффективности стандартной терапии ХСН.

ФК ХСН – функциональный класс Хронической Сердечной Недостаточности; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; ШОКС – шкала оценки клинического состояния при ХСН; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МНУП – мозговой натрийуретический пептид.

* Мареев В.Ю., Минаева Ю.В., Беграимбекова Ю.Л., КУДЕСАН (капли 3% для приема внутрь) в лечении больных Сердечной Недостаточностью: эффективность и безопасность в комбинации со стандартной терапией. Дизайн и результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования КУДЕСНИК. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(4):236–249

РУ ЛСР-003092/10 от 12.04.2010 г



RECORDATI

GROUP

** ООО "Русфик", группа компаний Рекордати

Показания, противопоказания, способ применения и дозы, а также другую информацию по препарату - см. более подробно в инструкции по применению. ЛСР-003092/10 Изображение используется в иллюстративных целях. Представленные в изображениях лица являются моделями. Реклама.

Организация, принимающая претензии: ООО «Русфик», 123610, Россия, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под: 7, эт. 6, пом. IАЖ. Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com.



www.qudesan.ru

**НАУЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

использовалась ОР. Данный анализ также показал снижение риска общей (ОР=0,77, 95% ДИ: 0,64–0,92) и СС смерти (ОР=0,55, 95% ДИ: 0,42–0,71). Снижение риска общей и СС смерти сохранялось и после исключения данных исследования с селеном (ОР=0,57, 95% ДИ: 0,33–0,98 и ОР=0,63, 95% ДИ: 0,41–0,98).

Таким образом, проведенный нами мета-анализ подтвердил положительное влияние коэнзима Q-10 на прогноз пациентов с ХСНнФВ на фоне рекомендованной базовой терапии.

Заключение

Есть ли основания для включения этого вида терапии в Клинические рекомендации по диагностике и лечению ХСН?

Несмотря на очевидные данные, наличие крупного РКИ (Q-SYMBIO) и повторяющихся положительных мета-анализов, включая выполненный нами, клинические рекомендации чаще всего «не замечают» коэнзим Q-10 в качестве эффективного лечения ХСН. Исключения составляют Рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ 2018 года. В них констатируется, что «... применение коэнзима Q-10 в дозе 300 мг/сут. (эквивалентно 120 мг кудесана) может быть использовано для дополнительного снижения риска смерти или декомпенсации у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией, находящихся на оптимальном лечении (II b, B)» [3]. Однако в Клинических Рекомендациях 2020 года, утвержденных Министерством здравоохранения РФ, этот метод лечения не упоминается. Согласно Методическим Рекомендациям по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций, подготовленных Центром экспертизы и контроля качества медицинской помощи, имеются критерии оценки эффективности лечебных воздействий при конкретной патологии [49]. Первым и главным является Уровень достоверности доказательств (УДД). Высший первый уровень УДД – это «Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры РКИ с применением мета-анализа», а следующий – «Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа». Имеющиеся,

представленные в настоящей статье данные соответствуют, по меньшей мере, УДД 2 для применения коэнзима Q-10 в лечении ХСН. Вторым критерием оценки результатов лечебного воздействия является Уровень убедительности результатов (УУР). Высший УУР степени «А» предполагает одновременное выполнение трех условий: 1) все рассматриваемые исходы являются важными; 2) все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 3) выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными. Имеющиеся результаты по применению коэнзима Q-10 в лечении ХСНнФВ довольно близки к этому определению. Но принимая во внимание небольшое число пациентов в РКИ Q-SYMBIO и тот факт, что некоторые другие исследования, включавшиеся в мета-анализы, имели методические погрешности, более правильным будет определение УУР «В» для обсуждаемого вида терапии. Принимая во внимание высокую безопасность применения коэнзима Q-10, можно рекомендовать его включение в Клинические Рекомендации по диагностике и лечению ХСН для улучшения прогноза больных ХСНнФВ, уже находящихся на оптимальной терапии (УДД2, УУРВ). Безусловно, в идеале необходимо проведение крупного РКИ для проверки результатов, полученных в небольших РКИ для окончательного определения места Q-10 в лечении пациентов с ХСН. Однако маловероятно, что фирмы-производители будут проводить крупные исследования, поскольку препараты Q-10, как известно не защищены патентами. Q-10 не единственное средство, требующее изучения, но не представляющее интереса для фармакологических компаний. Решением этой и подобных задач может быть проведение исследований при поддержке правительств и/или министерств здравоохранения. В ряде стран есть опыт таких исследований как до пандемии (пример – изучение колхицина при ИБС [50] или телеметрии имплантированных устройств), так и в пандемию COVID 19 (исследования RECOVERY и SOLIDARITY [51]).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 18.12.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Heidenreich PA, Fonarow GC, Bretherton K, Jurgens CY, Pisani BA, Pozehl BJ et al. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(21):2527–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.023
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Packer M, Zannad F. Do the Favorable Effects of Digoxin and SGLT2 Inhibitors Really Differ in Patients with Heart Failure and a Reduced

- Ejection Fraction? A Provocative Side-by-Side Examination of Trial Outcomes. *Journal of Cardiac Failure*. 2022;28(4):682–3. DOI: 10.1016/j.cardfail.2022.01.001
5. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(2):97–108. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.065
6. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2010;90(1):207–58. DOI: 10.1152/physrev.00015.2009
7. Riehle C, Weatherford ET, Wende AR, Jaishy BP, Seei AW, McCarty NS et al. Insulin receptor substrates differentially exacerbate insulin-mediated left ventricular remodeling. *JCI Insight*. 2020;5(6):e134920. DOI: 10.1172/jci.insight.134920
8. Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(5):1506–14. DOI: 10.1172/JCI40096
9. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, Wende AR, Abel ED. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circulation Research*. 2021;128(10):1487–513. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318241
10. Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1957;25:220–1. DOI: 10.1016/0006-3002(57)90457-2
11. MLA style. The Nobel Prize in Chemistry 1978. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach. [Интернет] Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1978/summary/>
12. Neubauer S. The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(11):1140–51. DOI: 10.1056/NEJMra063052
13. Greenberg S, Frishman WH. Co-Enzyme Q10: A New Drug for Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1990;30(7):596–608. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1990.tb01862.x
14. Di Lorenzo A, Iannuzzo G, Parlato A, Cuomo G, Testa C, Coppola M et al. Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1266. DOI: 10.3390/jcm9051266
15. Tsai K-L, Huang Y-H, Kao C-L, Yang D-M, Lee H-C, Chou H-Y et al. A novel mechanism of coenzyme Q10 protects against human endothelial cells from oxidative stress-induced injury by modulating NO-related pathways. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(5):458–68. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.011
16. Tomasetti M, Littarru GP, Stocker R, Allegra R. Coenzyme Q10 enrichment decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;27(9–10):1027–32. DOI: 10.1016/S0891-5849(99)00132-X
17. Åberg F, Appelkvist E-L, Dallner G, Ernster L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1992;295(2):230–4. DOI: 10.1016/0003-9861(92)90511-T
18. Pala R, Orhan C, Tuzcu M, Sahin N, Ali S, Cinar V et al. Coenzyme Q10 Supplementation Modulates NFκB and Nrf2 Pathways in Exercise Training. *Journal of Sports Science & Medicine*. 2016;15(1):196–203. PMID: 26957943
19. Ulla A, Mohamed MK, Sikder B, Rahman AT, Sumi FA, Hossain M et al. Coenzyme Q10 prevents oxidative stress and fibrosis in isoprenaline induced cardiac remodeling in aged rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2017;18(1):29. DOI: 10.1186/s40360-017-0136-7
20. Quinzii CM, López LC, Von-Moltke J, Naini A, Krishna S, Schuelke M et al. Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. *The FASEB Journal*. 2008;22(6):1874–85. DOI: 10.1096/fj.07-100149
21. Folkers K, Vadhavavik S, Mortensen SA. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985;82(3):901–4. DOI: 10.1073/pnas.82.3.901
22. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M et al. Coenzyme Q10. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1435–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.044
23. McMurray JJV, Dunselman P, Wedel H, Cleland JGF, Lindberg M, Hjalmarson Å et al. Coenzyme Q10, Rosuvastatin, and Clinical Outcomes in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(15):1196–204. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.075
24. Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J, Michael White C. The Impact of Coenzyme Q10 on Systolic Function in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2006;12(6):464–72. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.03.007
25. Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrouy Y, Essali A et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;6:CD008684. DOI: 10.1002/14651858.CD008684.pub2
26. Mareev V.Yu., Minina Yu.V., Begrambekova Yu.L. KUDESAN® (3% drops for oral use) in treatment of patients with heart failure: efficacy and safety in combination with standard therapy (KUDESAN-IC). Design and results of a prospective, randomized, double-blind KUDESAN-IC study. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(4):236–49. [Russian: Мареєв В.Ю., Минина Ю.В., Бергамбекова Ю.А. КУДЕСАН® (капли 3 % для приема внутрь) в лечении больных Сердечной Недостаточностью: эффективность и безопасность в комбинации со стандартной терапией (КУДЕСНИК). Дизайн и результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования КУДЕСНИК. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(4):236–49]. DOI: 10.18087/rh-fj.2016.4.2257
27. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. Bioavailability of coenzyme Q10 in various pharmaceutical formulations. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009;43(8):41–4. [Russian: Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Биодоступность коэнзима Q10 в различных лекарственных формах. Химико-фармацевтический журнал. 2009;43(8):41–4]
28. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. The pharmacokinetics of coenzyme Q10. *Russian Medical Journal*. 2008;16(5):338–40. [Russian: Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10. Русский Медицинский Журнал. 2008;16(5):338–40]
29. Kharitonova E.V., Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. Pharmacokinetics of solubilized COQ10 in composition of KUDESAN at parenteral injection. *Siberian Medical Review*. 2013;6(84):26–9. [Russian: Харитоновна Е.В., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика солюбилизованного CoQ10 в составе препарата кудесан при парентеральных путях введения. Сибирское Медицинское Обозрение. 2013;6(84):26–9]
30. Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, Rosén A, Dahlström U. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):1860–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.04.156
31. Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. Reduced Cardiovascular Mortality 10 Years after Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 for Four Years: Follow-Up Results of a Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial in Elderly Citizens. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0141641. DOI: 10.1371/journal.pone.0141641
32. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D et al. The Effect of Coenzyme Q10 on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(6):641–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.008
33. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiology Journal*. 2019;26(2):147–56. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0022

34. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, McCarty MF, O'Keefe JH. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Open Heart*. 2015;2(1):e000326. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000326
35. Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(4):e002639. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639
36. Ezekowitz JA. Time to Energize Coenzyme Q10 for Patients with Heart Failure? *JACC: Heart Failure*. 2014;2(6):650–2. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.07.007
37. Mortensen SA. Coenzyme Q10. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(3):270–1. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.12.006
38. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):196. DOI: 10.1186/s12872-017-0628-9
39. Zhao Q, Kebbati AH, Zhang Y, Tang Y, Okello E, Huang C. Effect of Coenzyme Q10 on the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure. *Journal of Investigative Medicine*. 2015;63(5):735–9. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000202
40. Al Saadi T, Assaf Y, Farwati M, Turkmani K, Al-Mouakeh A, Shebli B и др. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2:CD008684. DOI: 10.1002/14651858.CD008684.pub3
41. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
42. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
43. Cochrane Training. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [Интернет] Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
44. Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the RF. Methodological recommendations for conducting meta-analysis. Moscow 2017. Av. at: <https://rosmedex.ru/pub>. [Russian: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. Москва 2017. Доступно на: <https://rosmedex.ru/pub>]
45. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–34. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629
46. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343(jul22 1):d4002. DOI: 10.1136/bmj.d4002
47. Bomer N, Grote Beverborg N, Hoes MF, Streng KW, Vermeer M, Dokter MM et al. Selenium and outcome in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1415–23. DOI: 10.1002/ejhf.1644
48. Al-Mubarak AA, van der Meer P, Bomer N. Selenium, Selenoproteins, and Heart Failure: Current Knowledge and Future Perspective. *Current Heart Failure Reports*. 2021;18(3):122–31. DOI: 10.1007/s11897-021-00511-4
49. Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the RF. Methodological recommendations by scales. Moscow 2017. Av. at: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/MR-po-shkalam.pdf>. [Russian: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Методические рекомендации по шкалам. Москва 2017. Доступно на: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/MR-po-shkalam.pdf>]
50. Bouabdallaoui N, Tardif J-C, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *European Heart Journal*. 2020;41(42):4092–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa659
51. Pessoa-Amorim G, Campbell M, Fletcher L, Horby P, Landray M, Mafham M et al. Making trials part of good clinical care: lessons from the RECOVERY trial. *Future Healthcare Journal*. 2021;8(2):e243–50. DOI: 10.7861/fhj.2021-0083

Сорокина А.Г.^{1,4}, Ефименко А.Ю.^{1,4}, Григорьева О.А.¹, Новоселецкая Е.С.¹, Басалова Н.А.¹, Александрушкина Н.А.¹, Вигровский М.А.^{1,4}, Кириллова К.И.¹, Стражеско И.Д.², Орлов А.В.³, Балацкий А.В.¹, Самоходская Л.М.^{1,4}, Данилова Н.В.^{1,4}, Дьячкова У.Д.⁴, Акопян А.А.^{1,4}, Какоткин В.В.¹, Асратян Д.А.¹, Акопян Ж.А.¹, Орлова Я.А.^{1,4}

¹ Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

² «Российский геронтологический научно-клинический центр»,
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ Государственный научный центр Российской Федерации, Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

⁴ Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЖЕСТКОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ И БИОМАРКЕРОВ НАКОПЛЕНИЯ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Цель	Изучить связь между жесткостью сосудистой стенки и известными маркерами накопления сенесцентных клеток в крови, клетках и тканях у пожилых пациентов.
Материал и методы	В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте 65 лет и старше, направленных на плановое оперативное вмешательство, предполагающее проведение хирургического разреза в области передней брюшной стенки или крупных суставов, и отвечающих критериям включения и исключения. Всем пациентам проводилась оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), жесткости артериальной стенки (по скорости пульсовой волны (СПВ)), а также во время оперативного вмешательства осуществлялся забор биоматериалов (периферическая кровь, кожа, подкожная жировая клетчатка), из которых затем выделяли несколько типов клеток и проводили гистологический анализ с целью оценки различных маркеров сенесцентных клеток.
Результаты	В исследование было включено 80 пациентов в возрасте от 65 до 90 лет. С помощью корреляционного анализа выделены наиболее значимые показатели, отражающие накопление сенесцентных клеток на системном, тканевом и клеточном уровнях ($r > 0,3$, при $p < 0,05$), демонстрировавшие положительные и отрицательные корреляции с СПВ. В качестве изучаемых маркеров старения были отобраны следующие показатели в плазме крови: инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), фактор роста фибробластов 21 (FGF-21), молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1); при этом выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между СПВ и уровнем IGF-1. Среди тканевых маркеров ожидаемо продемонстрировал положительную корреляционную связь ключевой маркер накопления сенесцентных клеток в тканях – P16INK: $r = 0,394$ ($p < 0,05$). Средней силы корреляция выявлена с параметрами прироста мезенхимных стромальных клеток и фибробластов за 96 часов, а также слабая корреляция с IL-6, как элементом SASP (специфический секреторный фенотип, ассоциированный со старением). Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа показали, что маркер плазмы крови VCAM-1 и клеточный маркер прирост фибробластов за 96 ч связаны с СПВ независимо от возраста.
Заключение	Жесткость магистральных артерий, измеренная с помощью СПВ, значимо связана с рядом плазменных, тканевых и клеточных маркеров накопления сенесцентных клеток. Этот факт позволяет рассматривать СПВ в качестве претендента на включение в панель параметров для оценки и мониторинга биологического возраста организма при проведении сенолитической терапии.
Ключевые слова	Скорость пульсовой волны; сенесцентные клетки; старение; биомаркер p16INK4a; мезенхимальная стромальная клетка; инсулиноподобный фактор роста 1; фактор роста фибробластов 21; молекула адгезии сосудистого эндотелия 1
Для цитирования	Sorokina A.G., Efimenko A.Yu., Grigorieva O.A., Novoseletskaia E.S., Basalova N.A., Aleksandrushkina N.A. et al. Correlations between vessel stiffness and biomarkers of senescent cell in elderly patients. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(6):15–22. [Russian: Сорокина А.Г., Ефименко А.Ю., Григорьева О.А., Новоселецкая Е.С., Басалова Н.А., Александрушкина Н.А. и др. Взаимосвязь жесткости магистральных сосудов и биомаркеров накопления сенесцентных клеток у пожилых пациентов. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):15–22]
Автор для переписки	Сорокина Анна Григорьевна. E-mail: drsorokinaag@gmail.com

Введение

Старение – это естественный интегративный процесс угасания функциональной активности, затрагивающий и видоизменяющий все органы, ткани и системы организма. С возрастом у человека экспоненциально возрастают риски одновременного развития трех и более хронических заболеваний, значимо снижается физическая активность и повышается смертность [1]. К состояниям, для которых хронологический возраст является ведущим фактором риска, относятся прежде всего сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), инсульты и окклюзионные поражения периферических артерий, а также онкологические заболевания, сахарный диабет, нарушения функций почек, остеопороз, артрит и слепота [2, 3].

Как правило, профилактика ССЗ направлена на работу с модифицируемыми факторами риска [4]. Возраст при этом относится к немодифицируемым параметрам и никогда не рассматривается в качестве точки приложения для профилактики ССЗ. Однако одна из ведущих современных теорий старения, связывающая возраст-ассоциированные изменения в организме с накоплением в тканях так называемых сенесцентных клеток (лат. «senex» – старение), предполагает возможность замедления этого процесса и активного влияния на него через воздействие на число таких клеток, то есть переводит возраст в категорию частично модифицируемых факторов.

Сенесцентность подразумевает временную или постоянную остановку клеточного роста: сенесцентные клетки задерживаются в фазе G1 или G2/M клеточного цикла, и в них активируются механизмы устойчивости к апоптозу, что затрудняет элиминацию этих клеток. Показано, что при этом они приобретают специфический секреторный фенотип, ассоциированный со старением – SASP (senescence-associated secretory phenotype), для которого характерна повышенная продукция провоспалительных цитокинов, хемокинов, белков, разрушающих внеклеточный матрикс, и других просенесцентных факторов, нарушающих структуру и функцию окружающих клеток и ткани в целом [5].

Одним из наиболее изученных биомаркеров сенесцентных клеток является экспрессия белков ингибиторов клеточного цикла, в первую очередь p16INK4a [6, 7]. Согласно данным некоторых исследователей, этот биомаркер может быть определен и в системном кровотоке путем оценки уровня экспрессии p16 (в виде белка или мРНК) в CD3+ фракции Т-лимфоцитов периферической крови, и этот показатель статистически значимо коррелирует как с возрастом пациентов, так и с некоторыми распространенными факторами риска возраст-ассоциированных заболеваний, такими как курение [8].

Среди других распространенных биомаркеров клеточного старения используются активность фермента бе-

та-галактозидазы как в клетках, так и в плазме крови [9], длина теломерных участков хромосом и активность теломеразы [10], факторы роста [11, 12], а также оценка содержания в среде культивирования ряда секретируемых клетками факторов, включая интерлейкин-6 (IL-6), ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и др. [7, 13, 14].

Жесткость сосудистой стенки считается проявлением сосудистого старения. Традиционно ее оценку проводят с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СПВ) [15, 16]. Последнее время появились данные о связи СПВ и ее динамики на фоне терапии со смертностью, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами [17], что позволяет рассматривать жесткость магистральных артерий в качестве перспективного маркера не только сосудистого, но и системного старения (рис. 1).

Изучение маркеров накопления сенесцентных клеток в тканях, отражающих биологический возраст пациента, важно для определения вклада естественных процессов старения в развитие макро- и микрососудистых осложнений, прогрессирование ССЗ и оценки регенеративных способностей организма. Кроме того, доказательства связи СПВ с маркерами накопления сенесцентных клеток позволяют использовать этот доступный неинвазивный параметр в комплексе с лабораторными показателями для мониторинга эффективности сенолитической терапии.

Цель исследования

Изучение связи между жесткостью сосудистой стенки и известными маркерами накопления сенесцентных клеток в крови, выделенных клетках и тканях у пожилых пациентов.

Материал и методы

В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте 65 лет и старше, направленных на плановое оперативное вмешательство, предполагающее проведение хирургического разреза в области передней брюшной стенки или крупных суставов, и отвечающих критериям включения и исключения. Всем пациентам проводилась оценка традиционных факторов риска ССЗ, жесткости артериальной стенки (СПВ оценивались прибором «BPLab» (ООО «Петр Телегин», Россия) в комплексе с программой Vasotens Office версии 06.04.03) по ранее описанной методике [18]. Во время оперативного вмешательства осуществлялся забор биоматериалов (периферическая кровь, кожа, подкожная жировая клетчатка), из которых затем выделяли различные типы клеток и проводили подготовку образцов тканей для гистологического анализа с целью оцен-

ки различных маркеров сенесцентных клеток [19]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Критерии включения и исключения пациентов представлены в таблице 1.

Получение биологических образцов и анализ биомаркеров, отражающих накопление сенесцентных клеток, подробно описаны в статье Сорокина А. Г. и соавт. (2021) [19].

Статистическая обработка

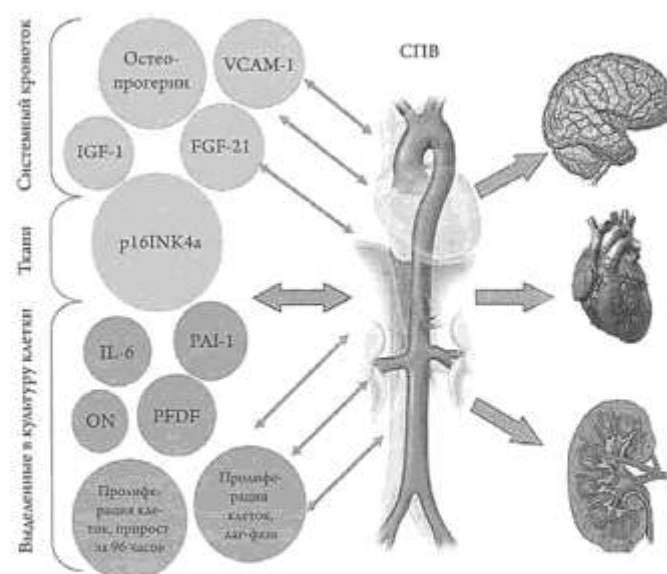
Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics. Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (М) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Мед) и верхняя (ВКв) и нижняя квартили (НКв) распределения в зависимости от типа распределения исследуемой величины. Гипотезу о нормальном распределении изучаемого показателя проверяли с использованием критерия Шапиро–Вилка. Для статистического описания связи между различными параметрами вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (данные подчинялись нормальному закону распределения). При сравнении групп для оценки достоверности различий между переменными при нормальном распределении выборки использован парный критерий Стьюдента. При ненормальном распределении переменных для изучения различий между зависимыми выборками использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок был выбран критерий Манна–Уитни. Для поиска сходных тенденций у коррелирующих переменных и уменьшения их количества применяли факторный анализ по методу главных компонент с варимакс-вращением по методу Кайзера. Регрессионный анализ применяли для оценки наличия ассоциации СПВ с различными биомаркерами накопления сенесцентных клеток. Уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$.

Результаты

С 2018 по 2020 г. скрининг прошли 166 человек. В исследование вошло 80 пациентов (21 мужчина и 59 женщин в возрасте от 65 до 90 лет (медиана 71 год), соответствующих критериям включения/невключения и давших добровольное информированное согласие на участие. Значения основных характеристик пациентов представлены в таблице 2.

У всех пациентов был собран анамнез, проведено объективное обследование, перед хирургическим вмешательством проведен забор периферической крови, оценена жесткость артериальной стенки неинвазивным методом. У 41 пациента также осуществлен забор кожи и подкожно-жировой клетчатки в рамках оперативного вмешательства (эндопротезирование суставов, гернио-

Рисунок 1. Изучаемые маркеры накопления сенесцентных клеток



Маркеры, исследуемые в системном кровотоке: остеопогерин, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, FGF-21 – фактор роста фибробластов 21, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1. Маркеры, исследуемые в тканях: p16INK4a – ингибитор циклин-зависимой киназы. Маркеры, исследуемые в клетках: IL-6 – интерлейкин, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа, ON – остеоонектин, PEDF – фактор пигментного эпителия.

Таблица 1. Критерии включения и исключения пациентов

Критерии включения	Пациенты мужского и женского пола в возрасте 65 лет и старше, способные понимать цели настоящего исследования и соблюдать требования протокола
	Наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании
Критерии исключения	Показания к плановому оперативному вмешательству, предполагающему проведение хирургического разреза в области передней брюшной стенки или крупных суставов
	Инфаркт миокарда, перемежающаяся хромота или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе
	ХСН III–IV функционального класса
	Онкологические или системные заболевания в анамнезе
	Психические, физические и прочие причины, не позволяющие адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования
	Наличие в анамнезе любого существенного, по мнению врача-исследователя, состояния/заболевания или обстоятельства, препятствующего включению в исследование
Критерии исключения	Неспособность/нежелание пациента предоставить подписанное информированное согласие на участие в исследовании
	Противопоказания для проведения оперативного лечения на момент включения
	Острые и хронические инфекционные заболевания

Таблица 2. Характеристика пациентов при включении в исследование (n=80)

Показатель	Значение
Возраст, лет	71±5,9
Мужчин, %	26
Курение, %	21,2
АГ, %	82,5
ИМТ, кг/м ²	28,65±5,2
НТГ, %	7,5
СД2, %	11,2
САД, мм рт.ст.	136,5±22,3
ДАД, мм рт.ст.	78,0±9,25
ОХС, ммоль/л	4,82±1,45
ХСЛНП, ммоль/л	3,21±1,03
ХСЛВП, ммоль/л	1,2±0,29
ТГ, ммоль/л	1,24±0,7

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – М±SD, либо как процент (%) пациентов от общего числа; АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД2 – сахарный диабет 2 типа, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХСЛНП – липопротеиды низкой плотности, ХСЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Таблица 3. Корреляция СПВ с возрастом, САД и показателями, отражающими накопление сенесцентных клеток на системном, тканевом и клеточном уровнях

Параметр	Коэффициент корреляции r-Пирсона	P
Возраст	0,556	<0,001
САД	0,334	0,048
Плазма крови		
IGF-1	-0,318	0,005
FGF-21	0,326	0,004
VCAM-1	0,451	<0,001
Остеопрогерин	0,14	0,231
Ферритин	0,15	0,932
Длина теломер_PBMС, bp	-0,114	0,345
cd34+%	-0,126	-0,293
Ткань		
p16INK4a	0,394	0,042
Клетки		
МСК_Лаг-фаза, ч	0,320	0,057
МСК-прирост 96 ч	-0,418	0,011
ФБ_Лаг-фаза, ч	0,284	0,168
ФБ-прирост 96 ч	-0,492	0,012
SASP		
IL-6, нг/мл_МСК	0,364	0,032
MCP-1, нг/мл_МСК	0,280	0,103
PAI-1, нг/мл_МСК	0,186	0,285
ON, нг/мл_МСК	-0,185	0,287
PEDF, нг/мл_МСК	-0,045	0,799

СПВ – скорость пульсовой волны, САД – систолическое артериальное давление, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, FGF-21 – фактор роста фибробластов 21, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, p16INK4a – ингибитор циклин-зависимой киназы, МСК – мезенхимные стволовые клетки, ФБ – фибробласты, IL-6 – интерлейкин, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа, ON – остеоонектин, PEDF – фактор пигментного эпителия.

пластика). По техническим причинам удалось выделить маркеры старения в тканях и клетках у 36 пациентов.

С помощью корреляционного анализа выделены наиболее значимые показатели, отражающие накопление сенесцентных клеток на системном, тканевом и клеточном уровнях (с учетом нормального распределения использовался коэффициент корреляции Пирсона $r>0,3$, при $p<0,05$), демонстрировавшие положительные и отрицательные корреляции с СПВ (табл. 3).

Характеристика маркеров представлена в таблице 4. В результате факторного анализа выделены следующие факторы, объединяющие различные показатели накопления сенесцентных клеток у пациентов исследуемой выборки (КМО (Kaiser–Meyer–Olkin test) 0,68, приемлемая адекватность): IGF-1, длина теломер_PBMС, VCAM-1, cd34+, СПВ, p16INK4a.

При оценке ряда маркеров накопления сенесцентных клеток в подгруппах СПВ выше и ниже медианы выявлены статистически значимые различия. При этом паспортный возраст в подгруппах не различался (табл. 5).

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа показали, что маркер плазмы крови VCAM-1 и клеточный маркер ФБ-прирост 96 ч связаны с СПВ независимо от возраста (табл. 6).

Обсуждение

В наше исследование мы включили пациентов пожилого и старческого возраста без декомпенсированных заболеваний и подтвердили, что жесткость магистральных артерий,

Таблица 4. Изучаемые маркеры накопления сенесцентных клеток в организме

Маркер старения	Значение
СПВ (м/с),	14,15±2,52
Плазма крови (n=80)	
IGF-1	152,80±46,4
FGF-21	150,80 ±17,10
VCAM-1	32,56 [29,32; 35,8]
Ткани (n=41)	
p16INK4a	4,61±1,96
Клетки (n=41)	
МСК-Лагфаза, ч	27,50±5,39
МСК-прирост 96ч	63,00±13,22
ФБ_Лаг-фаза, ч	24,00±5,83
ФБ-прирост 96ч	78,00±13,00
SASP (n=41)	
IL-6, нг/мл_МСК	29,40 [22,64; 36,71]

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – М±SD, медианы и интерквартильного размаха – Ме [Q1; Q3]; СПВ – скорость пульсовой волны, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, FGF-21 – фактор роста фибробластов 21, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, p16INK4a – ингибитор циклин-зависимой киназы, МСК – мезенхимные стволовые клетки, ФБ – фибробласты, SASP – специфический секреторный фенотип, ассоциированный со старением, IL-6 – интерлейкин-6.

Таблица 5. Изучаемые параметры в группах с показателем СПВ выше и ниже медианы

Параметры	СПВ ≥ 14 м/с (n=42)	СПВ < 14 м/с (n=39)	Статистический критерий	p
Возраст, лет	70,17 $\pm$ 6,34	73,42 $\pm$ 5,25	t-критерий Стьюдента	0,154
Плазма крови (n=80)				
IGF-1, нг/мл	136,44 $\pm$ 38,61	161,95 $\pm$ 51,48	t-критерий Стьюдента	0,015
FGF-21, нг/мл	232,23 $\pm$ 48,81	134,45 $\pm$ 50,11	t-критерий Стьюдента	0,027
VCAM-1, нг/мл	50,47 $\pm$ 7,62	31,78 $\pm$ 11,24	t-критерий Стьюдента	0,006
Длина теломер_PВМС, bp	546,27 [177,65;723,92]	812,18 [117,33;1403,13]	Критерий Манна-Уитни	0,077
cd34+%	0,05 [0,048; 0,066]	0,063 [0,048; 0,077]	Критерий Манна-Уитни	0,217
Ткани (n=41)				
p16INK4a, кл/мм ²	5,05 $\pm$ 1,91	3,82 $\pm$ 1,87	t-критерий Стьюдента	0,049
Клетки (n=41)				
МСК-Лагфаза, ч	30,36 $\pm$ 5,75	26,14 $\pm$ 3,61	t-критерий Стьюдента	0,020
МСК-прирост 96 ч	54,33 $\pm$ 15,62	61,67 $\pm$ 6,22	t-критерий Стьюдента	0,096
ФБ_Лаг-фаза, ч	27,71 $\pm$ 6,13	21,53 $\pm$ 4,13	t-критерий Стьюдента	0,045
ФБ-прирост 96 ч	67,21 $\pm$ 12,53	82,64 $\pm$ 7,41	t-критерий Стьюдента	0,001
SASP (n=41)				
IL-6, нг/мл_МСК	45,69 [16,99;74,39]	28,29 [13,75; 42,82]	Критерий Манна-Уитни	0,082

Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение – $M \pm SD$, медианы и интерквартильного размаха – $Me [Q1; Q3]$; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, FGF-21 – фактор роста фибробластов 21, VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, cd34+ – позитивные клетки с мембранным белком 34, p16INK4a – ингибитор циклин-зависимой киназы, МСК – мезенхимные стволовые клетки, ФБ – фибробласты, SASP – специфический секреторный фенотип, ассоциированный со старением, IL-6 – интерлейкин-6.

Таблица 6. Связь СПВ с маркерами накопления сенесцентных клеток. Данные многофакторного регрессионного анализа

Параметр	Коэффициент бета	Стандартная ошибка бета	t	p
Возраст	0,144	0,142	0,651	0,498
VCAM-1	0,671	0,017	3,843	0,001
ФБ-прирост 96 ч	-0,411	0,047	-1,853	0,048

VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1, ФБ – фибробласты.

измеренная с помощью СПВ, значимо связана с возрастом (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,556$, $p<0,001$) и САД (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,334$, $p<0,05$). Полученные данные согласуются с представленными в литературе результатами [15, 19–21].

Основной гипотезой нашего исследования было предположение о наличии связи между жесткостью сосудистой стенки и известными маркерами накопления сенесцентных клеток, независимой от паспортного возраста. Первое подтверждение обоснованности такого предположения мы получили при проведении факторного анализа. Возраст не вошел в число выделенных факторов, объединяющих различные показатели накопления сенесцентных клеток у пациентов исследуемой выборки. Взаимная связь была показана для IGF-1, длины теломер_PВМС, VCAM-1, cd34+, СПВ, p16INK4a (КМО=0,68, приемлемая адекватность).

Плазменные маркеры накопления

В рамках нашего исследования мы оценили содержание в периферическом кровотоке ряда секретируемых стареющими клетками факторов. Так, IGF-1 (insulin-like

growth factor 1) участвует в эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Точная роль IGF-1 в старении человека и возраст-ассоциированных заболеваниях до конца не определена. Ряд исследований дают некоторое понимание возможного вклада этого фактора в старение организма, но имеющиеся на сегодня данные достаточно противоречивы [11, 12]. Низкий уровень IGF-1 в сыворотке является предиктором долголетия, а уровень IGF-1 снижается с возрастом, что продемонстрировано и в нашем исследовании. В то же время известно, что терапия с использованием IGF-1 может улучшать состояние при некоторых возраст-ассоциированных заболеваниях [22].

Средний уровень IGF-1 в плазме крови нашей выборки соответствовал возрастной норме. Важным результатом нашей работы можно считать выявление значимой взаимосвязи IGF-1 с основным показателем жесткости артериальной стенки у пожилых людей. Эти результаты становятся понятны, если учесть, что IGF-1 оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую систему, стимулируя рост кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток в сосудистой стенке [23]. При этом более высокий уровень IGF-1 определялся у пациентов с СПВ менее 14 м/с (т.е. с менее жесткими сосудами). Если рассматривать более высокий показатель IGF-1 как характеристику организма с более низким биологическим возрастом, то тенденция к увеличению СПВ отражает естественный процесс старения – повышение жесткости сосудистой стенки – на фоне снижения IGF-1 с возрастом и по-

звояет рассматривать СПВ, как характеристику биологического возраста.

Недавние исследования показали, что FGF21 играет ключевую роль в ремоделировании сердца и сосудистой стенки: экспрессия FGF21 защищает от патологической гипертрофии сердца, окислительного стресса и инфаркта миокарда [24–26]. В миокарде FGF21 действует, как аутокринный гормон, и контролирует аутофагию при кардиомиопатии, вызванной ожирением [27–29].

Привлечение и адгезия моноцитов к эндотелию играют решающую роль в инициации атеросклероза. VCAM-1 косвенно отражает степень повреждения сосудистой стенки [30], и в исследованиях показана взаимосвязь уровня VCAM и ICAM с СПВ [31].

Но в то же время FGF21, наряду с IGF-1 и VCAM, рассматриваются сегодня в панели биомаркеров, отражающих «старческую хрупкость» организма, и изучаются в рамках теории сенесцентности [28, 32]. Так, FGF21 рассматривают в качестве биомаркера здорового старения, поскольку отмечено его повышение у пожилых пациентов без ожирения и сахарного диабета, а на животных моделях продемонстрировано, что гиперпродукция FGF21 в данном случае не связана с нечувствительностью тканей к фактору роста [33]. Уровень VCAM и ICAM повышается у пациентов пожилого возраста вне зависимости от наличия или отсутствия факторов сердечно-сосудистого риска [34].

Мы в своем исследовании также продемонстрировали корреляцию между СПВ и FGF21 ($r=0,326$, $p=0,004$) и СПВ и VCAM-1 ($r=0,451$, $p<0,001$), что отражает взаимосвязь уровня данных молекул в крови с жесткостью магистральных сосудов [35]. В группе СПВ более 14 м/с концентрация FGF2 и VCAM-1 были выше, по сравнению с группой СПВ ниже 14 м/с, при условии отсутствия отличий между группами по возрасту. В целом эти данные согласуются с предположением о возможности рассмотрения жесткости магистральных сосудов в качестве показателя, отражающего системное старение организма.

Маркеры, отражающие накопление сенесцентных клеток в тканях

Белок p16INK4a ингибирует цикл клеточного деления и тем самым участвует в переходе клетки в стареющую, являясь на сегодня одним из самых достоверных маркеров сенесцентных клеток. Уровень экспрессии p16INK4a достоверно коррелирует с возрастом и рядом факторов риска ССЗ [36]. В нашей работе продемонстрирована независимая положительная связь уровня p16INK4a в тканях у пациентов пожилого и старческого возраста без онкологических заболеваний с СПВ, при этом статистически значимо различаются показатели уровня p16INK4a

в группах с низкой и высокой СПВ. По результатам факторного анализа показано, что плазменные показатели старения, p16INK4a и СПВ можно рассматривать как единый параметр, отражающий старение организма. Таким образом, можно сказать, что жесткость сосудистой стенки и уровень экспрессии маркера сенесцентных клеток p16INK4a нарастают по мере старения организма. Кроме того, оба показателя взаимосвязаны между собой, поскольку отражают разные стороны одного процесса старения.

Маркеры, отражающие накопление сенесцентных клеток в отдельных клеточных популяциях

В рамках исследования мы выделяли в культуру МСК ФБ из тканей пациентов и исследовали выраженность экспрессии маркеров сенесцентных клеток в этих популяциях. В качестве маркеров использовали показатели продолжительности лаг-фазы, т. е. времени до начала деления клеток, когда они закрепляются на субстрате и готовятся к делению, а также оценивали количество клеток через равные промежутки времени 48, 72 и 96 ч. Согласно литературным данным для стареющих клеток характерно увеличение продолжительности лаг-фазы в связи со снижением их репликативных и адаптивных свойств, и снижение количества делений, что полностью согласуется с полученными результатами [37, 38]. И для МСК, и для ФБ продемонстрировано значимое различие по этим параметрам у пациентов с СПВ больше и меньше 14 м/с. При сравнении удлинение лаг-фазы и меньшее количество клеток через 96 ч было характерно для пациентов с СПВ больше 14 м/с (с более жесткими артериями), т. е. «возраст» клеток от пациентов с СПВ >14 м/с больше «возраста» клеток пациентов с менее жесткими артериями. Параметр ФБ-прирост через 96 часов продемонстрировал независимую от возраста связь с СПВ при множественном регрессионном анализе.

Мы также оценили содержание компонентов SASP в секретоме выделенных клеток. Уровень IL-6 статистически значимо коррелирует с СПВ ($r=0,364$ $p=0,032$). Не определено тенденций в характере изменений уровня компонентов SASP в зависимости от высокой или низкой СПВ, что может быть связано с недостаточным выбором и трудностями определения показателей SASP, секретруемых клетками в низкой концентрации [7].

Ограничения исследования связаны с небольшим размером выборки, отсутствием анализа параметров в зависимости от получаемой лекарственной терапии.

Заключение

Жесткость магистральных артерий, измеренная с помощью СПВ, значимо связана с рядом плазменных, тканевых и клеточных маркеров (накопления сенесцентных клеток).

Данные факториального и множественного регрессионного анализа позволяют предполагать, что эта связь обусловлена не только паспортным возрастом. Технические сложности в наборе и обработке биообразцов для этого исследования ограничили размер выборки и не позволили оценить независимый вклад каждого из изучаемых показателей. Однако в целом полученные данные позволяют рассматривать СПВ в качестве претендента на включение в панель параметров для оценки и мониторингирования биологического возраста организма при проведении сенолитической терапии.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова и Междисциплинарной научно-образовательной школы «Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология» МГУ имени М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.02.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. St Sauver JL, Boyd CM, Grossardt BR, Bobo WV, Finney Rutten LJ, Roger VL et al. Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open*. 2015;5(2):e006413. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006413
2. Kirkland JL. Translating the Science of Aging into Therapeutic Interventions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(3):a025908. DOI: 10.1101/cshperspect.a025908
3. Kirkland JL, Tchekonia T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(5):518–36. DOI: 10.1111/joim.13141
4. World Health Organization. A global brief of hypertension. Silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. 2013. [Av. at: <https://www.who.int/publications/i/item/a-global-brief-on-hypertension-silent-killer-global-public-health-crisis-world-health-day-2013>]
5. Özcan S, Alessio N, Acar MB, Mert E, Omerli F, Peluso G et al. Unbiased analysis of senescence associated secretory phenotype (SASP) to identify common components following different genotoxic stresses. *Aging*. 2016;8(7):1316–29. DOI: 10.18632/aging.100971
6. Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 2016;530(7589):184–9. DOI: 10.1038/nature16932
7. Kirkland JL, Tchekonia T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21–8. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013
8. Liu Y, Sanoff HK, Cho H, Burd CE, Torrice C, Ibrahim JG et al. Expression of p16INK4a in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging. *Aging Cell*. 2009;8(4):439–48. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00489.x
9. Spazzafumo L, Meñsa E, Maccacchione G, Galeazzi T, Zampini L, Recchioni R et al. Age-related modulation of plasmatic beta-Galactosidase activity in healthy subjects and in patients affected by T2DM. *Oncotarget*. 2017;8(55):93338–48. DOI: 10.18632/oncotarget.21848
10. Moslehi J, DePinho RA, Sahin E. Telomeres and Mitochondria in the Aging Heart. *Circulation Research*. 2012;110(9):1226–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246868
11. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Insulin/IGF-1 signaling promotes immunosuppression via the STAT3 pathway: impact



ОССН

Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения ОССН и издательство «КлиниМедКонсалтинг» представляет уникальные монографии и пособия.

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.
Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.

500 руб.*

Г.П. Арутюнов, Я.А. Орлова, Н.А. Козилова, А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова
Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии.

500 руб.*

Г.П. Арутюнов
ЭТЮДЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физического осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре, будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козилова Н.А., Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.
Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

Арутюнов Г.П.
Монография «Этюды дифференциального диагноза»

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлиниМедКонсалтинг»

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.
* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

- on the aging process and age-related diseases. *Inflammation Research*. 2021;70(10–12):1043–61. DOI: 10.1007/s00011-021-01498-3
12. Vitale G, Pellegrino G, Vollery M, Hofland LJ. ROLE of IGF-1 System in the Modulation of Longevity: Controversies and New Insights from a Centenarians' Perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10:27. DOI: 10.3389/fendo.2019.00027
13. Matjusaitis M, Chin G, Sarnoski EA, Stolzing A. Biomarkers to identify and isolate senescent cells. *Ageing Research Reviews*. 2016;29:1–12. DOI: 10.1016/j.arr.2016.05.003
14. Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes & Development*. 2020;34(23–24):1565–76. DOI: 10.1101/gad.343129.120
15. Mikael L de R, Paiva AMG de, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PV de O et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;109(3):253–8. DOI: 10.5935/abc.20170091
16. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
17. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity with Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Network Open*. 2019;2(10):e1912831. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831
18. Tkachenko Yu.V., Strazhesko I.D., Borisov E.N., Plisiuk A.G., Orlova Ya.A. Adaptation of the method of pulse wave velocity measurement for screening examinations in outpatient practice. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(1):48–56. [Russian: Ткаченко Ю.В., Стражеско И.Д., Борисов Е.Н., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Адаптация методики измерения скорости пульсовой волны для скрининговых обследований в амбулаторной практике. Клиническая практика. 2019;10(1):48–56]. DOI: 10.17816/clinpract10148-56
19. Sorokina A.G., Orlova Ya.A., Grigorieva O.A., Novoseletskaia E.S., Basalova N.A., Alexandrushkina N.A. et al. Creation of a collection of different biological sample types from elderly patients to study the relationship of clinical, systemic, tissue and cellular biomarkers of accumulation of senescent cells during aging. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):164–75. [Russian: Сорокина А.Г., Орлова Я.А., Григорьева О.А., Новоселецкая Е.С., Басалова Н.А., Александрюшкина Н.А. и др. Создание коллекции биологических образцов разного типа, полученных от пожилых пациентов, для изучения взаимосвязей клинических, системных, тканевых и клеточных биомаркеров накопления сенесцентных клеток при старении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):164–75]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3051
20. Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, Kerkhof PLM, Li JK-J. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1065:153–68. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_10
21. Battistoni A, Michielon A, Marino G, Savoia C. Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020;27(4):299–308. DOI: 10.1007/s40292-020-00395-w
22. Johnson SC. Nutrient Sensing, Signaling and Ageing: The Role of IGF-1 and mTOR in Ageing and Age-Related Disease. *Subcell Biochemistry*. 2018;90:49–97. DOI: 10.1007/978-981-13-2835-0_3
23. Chisalit SI, Johansson GS, Liefvendahl E, Bäck K, Arnqvist HJ. Human aortic smooth muscle cells are insulin resistant at the receptor level but sensitive to IGF1 and IGF2. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2009;43(6):231–9. DOI: 10.1677/JME-09-0021
24. Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroja F. FGF21 and Cardiac Physiopathology. *Frontiers in Endocrinology*. 2015;6:133. DOI: 10.3389/fendo.2015.00133
25. Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, Garrabou G, Casademont J, Giral M et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. *Cardiovascular Research*. 2015;106(1):19–31. DOI: 10.1093/cvr/cvu263
26. Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, Shibata R, Ito M, Matsuo K et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;459(1):124–30. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.02.081
27. Rupérez C, Lerin C, Ferrer-Curiu G, Cairo M, Mas-Stachurska A, Sitges M et al. Autophagic control of cardiac steatosis through FGF21 in obesity-associated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2018;260:163–70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.109
28. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, de Angelis MH, Guedes JR, Brito MA et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*. 2018;47:214–77. DOI: 10.1016/j.arr.2018.07.004
29. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:419. DOI: 10.3389/fphys.2019.00419
30. Chen W, Tian B, Liang J, Yu S, Zhou Y, Li S. Matrix stiffness regulates the interactions between endothelial cells and monocytes. *Biomaterials*. 2019;221:119362. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119362
31. Srivastava P, Badhwar S, Chandran DS, Jaryal AK, Jyotsna VP, Deepak KK. Imbalance between Angiotensin II - Angiotensin (1-7) system is associated with vascular endothelial dysfunction and inflammation in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(3):2061–8. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.042
32. Stanifer JW, Landerman L, Pieper CF, Huffman KM, Kraus WE. Relations of established aging biomarkers (IL-6, D-dimer, s-VCAM) to glomerular filtration rate and mortality in community-dwelling elderly adults. *Clinical Kidney Journal*. 2018;11(3):377–82. DOI: 10.1093/ckj/sfx097
33. Villarroja J, Gallego-Escuredo JM, Delgado-Anglés A, Cairó M, Moure R, Gracia Mateo M et al. Aging is associated with increased FGF21 levels but unaltered FGF21 responsiveness in adipose tissue. *Aging Cell*. 2018;17(5):e12822. DOI: 10.1111/ace1.12822
34. Richter V, Rassoul F, Purschwitz K, Hentschel B, Reuter W, Kuntze T. Circulating Vascular Cell Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-Selectin in Dependence on Aging. *Gerontology*. 2003;49(5):293–300. DOI: 10.1159/000071710
35. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2019;1865(7):1802–9. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.08.008
36. Shimizu I, Minamino T. Cellular senescence in cardiac diseases. *Journal of Cardiology*. 2019;74(4):313–9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.05.002
37. Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1997;64(2):278–94. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4644(199702)64:2<278::AID-JCB11>3.0.CO;2-F
38. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochemia medica*. 2019;29(3):483–97. DOI: 10.11613/BM.2019.030501

Новиков И. А., Новиков П. С., Миронов Н. Ю., Лайович Л. Ю.,
Малкина Т. А., Шария М. А., Соколов С. Ф., Майков Е. Б.

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

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛЯЦИИ

Цель	Выявление факторов риска рецидива фибрилляции предсердий (ФП) после криобаллонной абляции (КБА).
Материал и методы	В проспективное исследование включали пациентов с пароксизмальной ФП, которым была выполнена КБА. Всего в исследование был включен 141 пациент, медиана возраста составила 60 лет, 60,3% – мужчины. В ходе обследования перед КБА пациентам проводили оценку клинико-инструментальных показателей (электрокардиография – ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием). Кроме того, оценивали возможные интраоперационные показатели, которые могли повлиять на эффективность КБА. Наблюдение после вмешательства осуществляли на протяжении 12 мес. Эффективность оценивали на очных визитах через 3, 6 и 12 мес, в ходе которых выполняли опрос пациентов и суточное мониторирование ЭКГ. Неэффективной КБА считали у пациентов, у которых по окончании трехмесячного «слепого» периода регистрировались рецидивы любой предсердной тахикардии более 30 с.
Результаты	По результатам 12 мес наблюдения рецидивы предсердных тахикардий были зарегистрированы у 46 (32,6%) пациентов. У пациентов с неэффективной КБА чаще встречались рецидивы ФП в первые 3 мес (71,7% против 11,6%; $p < 0,001$), в анамнезе имелось большее количество неэффективных антиаритмических препаратов (ААП), общий коллектор легочных вен – ЛВ (41,3% против 20,0%; $p = 0,008$), а также инсульты/транзиторные ишемические атаки (15,2% против 5,2%; $p = 0,047$). По данным многофакторного регрессионного анализа, факторами рецидива ФП были общий коллектор ЛВ (относительный риск – ОР 2,35; 95% доверительный интервал – ДИ 1,29–4,25; $p = 0,005$), большее количество неэффективных ААП (ОР 1,42; 95% ДИ 1,08–1,86; $p = 0,011$) и наличие раннего рецидива ФП (ОР 7,57; 95% ДИ 3,84–14,90; $p < 0,001$).
Заключение	Общий коллектор ЛВ и большее количество неэффективных ААП служат факторами риска неэффективной КБА. Наличие ранних рецидивов в первые 3 мес после вмешательства является значимым фактором риска отдаленных рецидивов ФП.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; криобаллонная абляция; факторы риска; ранний рецидив; общий коллектор легочных вен; антиаритмические препараты
Для цитирования	Novikov I.A., Novikov P.S., Mironov N.U., Laiovich L.Yu., Malkina T.A., Shariya M.A. et al. Potential risk factors of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(6):23–29. [Russian: Новиков И.А., Новиков П.С., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Шария М.А. и др. Потенциальные факторы риска рецидива фибрилляции предсердий после катетерной баллонной криоабляции. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):23–29]
Автор для переписки	Новиков Иван Андреевич. E-mail: dr.novikov.ia@gmail.com

Появляется все больше данных о преимуществе выбора ранней тактики контроля ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Такой подход позволил значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений или госпитализации по сравнению с тактикой контроля частоты ритма сердца [1]. Согласно текущим рекомендациям, тактика контроля ритма у пациентов с пароксизмальной ФП включает назначение антиаритмических препаратов (ААП) или выполнение катетерной абляции с изоляцией устьев легочных вен (ЛВ) [2, 3]. В настоящее время в арсенале врачей появились высокоэффективные ААП, которые позволяют восстанавливать синусовый ритм у пациентов даже с персистирующей и длительно персистирующей ФП [4, 5].

Однако препараты для профилактики рецидивов значительно уступают катетерным методам лечения. Результаты недавнего крупного исследования демонстрируют, что у пациентов, которым впервые назначались ААП или выполнялась криобаллонная абляция (КБА), последняя имела значительно более высокую эффективность: 57,1% против 32,2% в отношении всех рецидивов ФП и 89% против 74% в отношении симптомных рецидивов при сопоставимом числе осложнений. Это позволяет рассматривать КБА в качестве предпочтительного метода лечения ФП [6]. При этом многочисленные клинические исследования демонстрируют, что у многих больных после КБА в ранние или отдаленные

сроки наблюдаются рецидивы ФП [7, 8]. В связи с этим целью нашего исследования было выявление факторов риска (ФР) рецидива ФП после КБА.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование были включены 153 пациента, 12 пациентов из них потеряны для наблюдения (невозможность очных визитов). Критериями включения были: возраст старше 18 лет; симптомная пароксизмальная ФП [2]. У всех пациентов это была первичная КБА.

Критериями исключения были любые противопоказания к интервенционным вмешательствам, некорректированная дисфункция щитовидной железы, митральный порок сердца.

Всем пациентам проводили комплекс клинико-инструментальных обследований, который включал оценку клинико-демографических показателей: пол, возраст, сопутствующие заболевания, количество неэффективных ААП в анамнезе, длительность анамнеза ФП, максимальную продолжительность пароксизмов. Всем пациентам были выполнены общий и биохимический анализы крови, определение гормонов щитовидной железы, 12-канальная электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с контрастированием для оценки анатомии АВ и размеров левого предсердия (ЛП). Критерием неэффективности ААП считалось сохранение приступов ФП на фоне приема минимально эффективной дозы препаратов I и III классов.

Исследование соответствовало всем принципам Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом. До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Протокол КБА

КБА проводили с использованием общего (эндотрахеального) наркоза. Для венозного доступа использовали правую бедренную вену. Эндокардиально был установлен управляемый катетер для картирования коронарного синуса («EP-XT», Boston Scientific, MN, США). После исключения тромбоза ЛП и выполнения пункции межпредсердной перегородки (под контролем чреспищеводной ЭхоКГ) внутривенно вводили гепарин в дозе 100 ед/кг, в дальнейшем в ходе абляции активированное время свертывания крови поддерживали в пределах 300–350 мс. Далее по проводнику в полость ЛП вводили управляемый интродьюсер FlexCath Advance («Medtronic», США) и баллонный катетер Arctic Front Advance 28 мм («Medtronic», США). Для оценки изоляции АВ использовали циркулярный катетер Achieve

20 мм («Medtronic», США). В каждой вене осуществляли однократное криовоздействие продолжительностью 240 с. В отсутствие изоляции АВ выполняли повторное воздействие продолжительностью 180 с. Абляцию правых вен осуществляли на фоне постоянной стимуляции диафрагмального нерва (15 мА) с помощью эндокардиального катетера-электрода в верхней полой вене. При появлении признаков пареза диафрагмального нерва (ослабление или прекращение движения диафрагмы) криовоздействие немедленно прекращали.

Изоляция АВ подтверждалась наличием так называемого блока входа и выхода импульса по окончании 20-минутного периода ожидания после заключительного криовоздействия. При наличии у пациента помимо ФП типичного трепетания предсердий (ТП) дополнительно выполняли радиочастотную абляцию (РЧА) кавотрикуспидального истмуса (КТИ). Антикоагулянтную терапию (АКТ) с использованием прямых пероральных антикоагулянтов возобновляли через 3 ч после завершения абляции.

Всем пациентам на следующие сутки после абляции выполняли общий анализ крови, дуплексное сканирование места пункции, 12-канальную электрокардиографию и холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ.

После абляции возобновляли применение ААП, которые ранее были назначены пациенту на срок до 3 мес («слепой» период) с последующей отменой. Срок, на который назначалась АКТ, составлял не менее 2 мес. После этого периода решение о продолжении постоянной АКТ принимали на основе оценки риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂-VASc [2].

После КБА пациентов наблюдали в течение 12 мес. Для оценки эффективности в контрольных точках 3, 6 и 12 мес во время визитов проводили опрос пациентов, выполнялось ХМ ЭКГ. Неэффективной КБА считали в случае, если у пациентов по окончании трехмесячного «слепого» периода регистрировались рецидивы любой предсердной тахикардии (предсердные тахикардии, ТП или ФП) продолжительностью более 30 с. Исходя из наличия или отсутствия рецидивов аритмии, пациенты были разделены на 2 группы, в которых проводился анализ возможных ФР неэффективности КБА.

Для статистического анализа полученных данных использовали пакет программ SPSS Statistics версия 26.0 (США). Проверка количественных показателей с помощью критерия Колмогорова–Смирнова продемонстрировала отсутствие нормального распределения, поэтому данные выражали в виде медианы и межквартильного размаха. Для сравнения количественных показателей между группами использовали критерий U Манна–Уитни. Категориальные показатели выражали в абсолютных значениях и процентах. Сравнение категориальных зна-

чений между группами проводили с помощью критерия хи-квадрат. Для графического отражения влияния различных факторов на эффективность КБА были построены кривые Каплана–Мейера. Для выявления независимых ФР рецидива ФП после КБА выполняли одно- и многофакторный анализ с использованием регрессии Кокса. В многофакторный анализ включали только значимые показатели. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ результатов исследования проводили по результатам наблюдения за 141 пациентом.

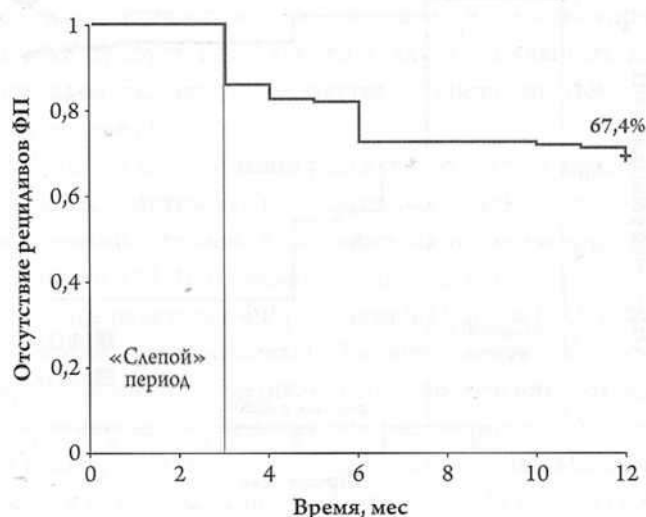
По окончании «слепого» периода (3 мес после вмешательства) эффективность КБА составила 85,1%, а через 12 мес наблюдения – 67,4% (рис. 1). Медиана времени наступления отсроченного (т. е. за пределами «слепого» периода) рецидива составила 4 мес. У 4 пациентов в период наблюдения при ХМ ЭКГ были зарегистрированы полностью бессимптомные эпизоды ФП.

Клинико-демографические показатели представлены в табл. 1.

За период наблюдения 16 (11,3%) пациентам в связи с симптомными рецидивами ФП была выполнена РЧА ЛВ.

Интраоперационные показатели, характеризующие особенности вмешательства, статистически значимо не различались между группами (табл. 2). Наиболее частыми были осложнения в месте пункции: тромбоз ($n=3$), гематомы ($n=1$) или артериовенозное соустье ($n=1$). В 3 случаях наблюдался транзиторный парез диафрагмального нерва, функция которого полностью восстановилась на момент выписки пациента. Кроме того, отмечался один случай симптомного эрозивного поражения

Рисунок 1. Отсутствие рецидивов фибрилляции предсердий после выполнения криобаллонной абляции (кривая Каплана–Мейера)



пищевода, диагностированный в 1-е сутки после КБА. Следует отметить, что у пациентов с неэффективной КБА достоверно чаще возникали рецидивы аритмии как в период пребывания в стационаре, так и в первые 3 мес после абляции («слепой» период).

Пациенты с неэффективной КБА (рецидивы после «слепого» периода) в анамнезе имели большее количество неэффективных ААП I или III классов ($p=0,014$), которые назначались для контроля ритма. Критерием неэффективности ААП считалось сохранение приступов ФП на фоне приема минимально эффективной дозы препаратов I и III классов у пациентов, у которых отсутствовали рецидивы ФП. У этих же больных в анамнезе достоверно чаще наблюдались транзиторные ишемические атаки (ТИА) или инсульты ($p=0,047$). В группе с рецидивами ФП также чаще обнаруживался общий коллектор ЛВ ($p=0,008$), по данным МСКТ. По остальным изученным показателям достоверных различий не выявлено. Динамика рецидивов ФП в зависимости от факторов, которые

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов сравниваемых групп

Показатель	Все пациенты (n=141)	Рецидив ФП (n=46)	Без рецидива ФП (n=95)	p
Возраст, годы	60 [14]	59,5 [17,25]	60 [13]	0,787
Мужчины, n (%)	85 (60,3)	23 (50)	62 (65,2)	0,082
ИМТ, кг/м ²	28 [5]	29 [6]	28 [5]	0,262
Оценка по CHADS2-VASc, баллы	2 [2]	2 [2]	1 [1]	0,07
Анамнез ФП, мес	72 [96]	84 [96]	72 [90]	0,282
Количество неэффективных ААП в анамнезе, n	2 [2]	2 [2]	1 [1]	0,014
Кардиоверсии, n (%)	21 (14,9)	9 (19,6)	12 (12,6)	0,278
ГБ, n (%)	96 (68,1)	33 (71,7)	63 (66,3)	0,517
СА, n (%)	12 (8,5)	6 (13,0)	6 (6,3)	0,180
ИБС, n (%)	7 (5,0)	4 (8,6)	3 (3,1)	0,156
ИМ, n (%)	2 (1,4)	1 (2,1)	1 (1,0)	0,598
Инсульт/ТИА, n (%)	12 (8,5)	7 (15,2)	5 (5,2)	0,047
ХБП, n (%)	3 (2,1)	2 (4,3)	1 (1,0)	0,204
Объем ЛП, мл	60 [70]	62 [22]	58 [15]	0,127
Диаметр ЛП, см	3,9 [1,8]	4 [0,4]	3,8 [0,5]	0,479
Общий коллектор ЛВ, n (%)	38 (27,0)	19 (41,3)	19 (20,0)	0,008
Ингибиторы АПФ/сартаны, n (%)	90 (63,8)	31 (67,4)	59 (62,1)	0,540
Антикоагулянты, n (%)	120 (85,1)	41 (89,1)	79 (83,2)	0,350
Бета-адреноблокаторы, n (%)	58 (41,1)	20 (43,5)	38 (40,0)	0,694

Данные представлены в медианах [межквартильный размах] или в абс. значениях (%). ААП – антиаритмические препараты; ЛВ – легочные вены; ЛП – левое предсердие; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 2. Интраоперационные показатели, частота развития осложнений и ранних рецидивов

Показатель	Все пациенты (n=141)	Рецидив ФП (n=46)	Без рецидива ФП (n=95)	p
ИЛВ, %	96,9	95	97,8	0,054
ИЛВ+РЧА КТИ, n (%)	32 (22,7)	8 (17,4)	24 (25,2)	0,295
Осложнения, n (%)	10 (7,0)	5 (10,8)	5 (5,2)	0,454
Транзиторный парез диафрагмального нерва, n (%)	3 (2,1)	2 (4,3)	1 (0,7)	0,454
Осложнения в месте пункции, n (%)	6 (4,2)	3 (6,5)	3 (3,1)	0,355
Поражение пищевода, n (%)	1 (0,7)	0	1 (0,7)	0,487
Рецидивы в период госпитализации, n (%)	32 (22,6)	24 (52,2)	8 (8,4)	<0,001
Рецидив в первые 3 мес, n (%)	44 (31,2)	33 (71,7)	11 (11,6)	<0,001

Данные представлены в абс. значениях (%). ЛВ – легочные вены; ИЛВ – изоляция легочных вен; РЧА КТИ – радиочастотная абляция катотрикуспидального истмуса.

статистически значимо различались между группами в зависимости от исхода КБА, отражена с помощью кривых Каплана–Мейера на рис. 2 и 3.

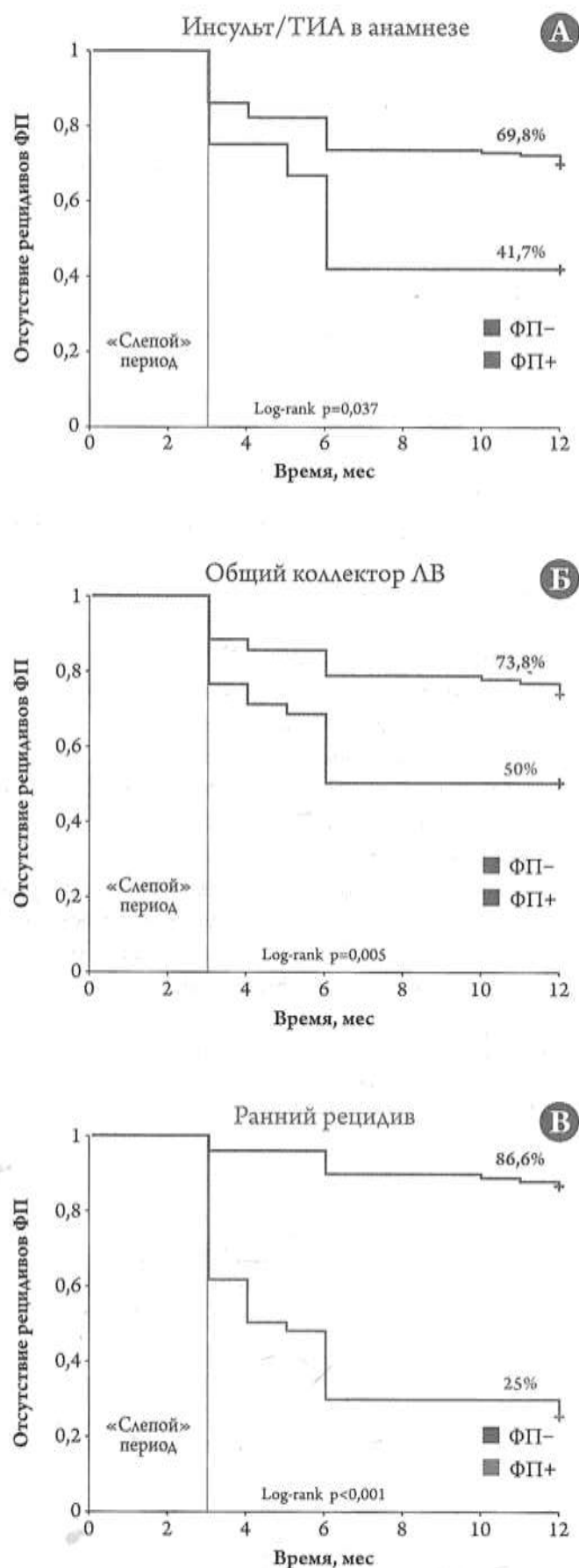
По данным одно- и многофакторного анализа рецидивов в течение первых 3 мес, количество неэффективных ААП и общий коллектор ЛВ оказались ФР неэффективности КБА (табл. 3). В ходе однофакторного анализа были выявлены признаки, которые в последующем были исследованы в ходе многофакторного анализа. Многофакторный анализ выполнялся в два этапа: с оценкой только исходных параметров (модель А) и с последующим введением параметра «Ранний рецидив ФП» в модель (модель Б).

Обсуждение

В нашем исследовании эффективность КБА составила 67,4%. Эффективность в отношении симптомных пароксизмов ФП была несколько выше и составила 70,4%.

Для наиболее объективной оценки рецидивов различных аритмий после катетерных абляций (в том числе анализа общего бремени ФП) все более широкое применение находят различные устройства для длительной регистрации ритма сердца. Среди подобных устройств следует особо отметить имплантируемые петлевые регистраторы [9]. Результаты исследования К. Davtyan и соавт. с использованием петлевых регистраторов указывают на выраженную разницу по эффективности в зависимости от выбора конечной точки. В этой работе абсолютная эффективность и эффективность в отношении симптомных рецидивов в группе РЧА через 12 мес составила 65,9 и 81,8% соответственно ($p < 0,01$), в то время как в группе КБА разница была незначи-

Рисунок 2. Отсутствие рецидивов в зависимости от различных факторов (кривые Каплана–Мейера)



ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЛВ – легочные вены.

Таблица 3. Одно- и многофакторный анализ факторов риска рецидива ФП

Показатель	ОР (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Возраст	1,01 (0,97–1,03)	0,936
Пол мужской	0,59 (0,33–1,05)	0,075
ИМТ	1,02 (0,95–1,09)	0,503
Продолжительность ФП	1,00 (0,99–1,00)	0,148
Количество неэффективных ААП	1,36 (1,04–1,77)	0,023
Общий коллектор АВ	2,69 (1,20–3,97)	0,01
Диаметр ЛП	1,14 (0,49–2,62)	0,751
ГБ	0,83 (0,43–1,58)	0,579
СА	0,52 (0,22–1,22)	0,135
ИБС	0,49 (0,17–1,37)	0,178
Инсульт/ТИА в анамнезе	0,45 (0,20–1,01)	0,055
Ранний рецидив ФП	8,64 (4,50–16,58)	<0,001
Многофакторный анализ (модель А^а)		
Количество неэффективных ААП	1,42 (1,08–1,86)	0,011
Общий коллектор АВ	2,35 (1,29–4,25)	0,005
Многофакторный анализ (модель В^б)		
Количество неэффективных ААП	1,14 (0,84–1,55)	0,374
Общий коллектор АВ	1,58 (0,87–2,88)	0,132
Ранний рецидив ФП	7,57 (3,84–14,90)	<0,001

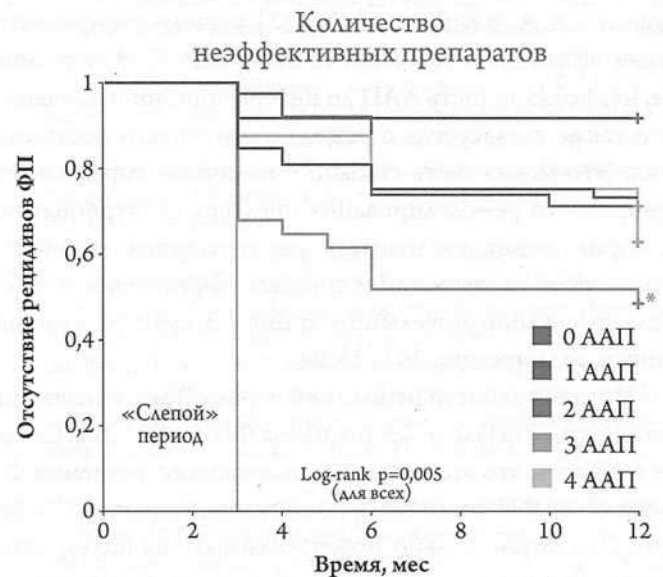
ААП – антиаритмические препараты; АВ – легочные вены; ЛП – левое предсердие; ТИА – транзиторная ишемическая атака. ^а – модель А для многофакторного анализа, в которой использовались только исходные показатели пациентов; ^б – модель В для многофакторного анализа, в которую также включался показатель наличия рецидивов в первые 3 мес.

мой [10]. В исследовании CIRCA-DOSE также частота рецидивов оценивалась с использованием устройств для длительной регистрации ЭКГ. В результате стандартное наблюдение после КБА (опрос, периодическое выполнение ХМ ЭКГ или ЭКГ при симптомных пароксизмах) позволило выявить рецидивы у 22,8% пациентов, в то время как при использовании петлевых регистраторов этот показатель возрастал до 48,8% [11]. Однако следует отметить, что использование петлевых регистраторов и других устройств для длительного мониторинга ЭКГ требует тщательного анализа полученных данных из-за большого количества ложноположительных результатов [12].

В нашем исследовании различия по частоте симптомных и бессимптомных рецидивов оказались не столь значительными, что может указывать на ограниченные возможности ХМ ЭКГ в выявлении последних.

Поиск надежных ФР рецидива ФП после КБА важен для понимания патогенеза ФП и определения тактики интервенционного и медикаментозного лечения больных с этой аритмией. Предложены различные шкалы оценки риска рецидива после катетерных абляций. Наиболее распространенными шкалами являются APPLE, ATLAS, SAAR-AF [13–15]. В настоящее время эти шкалы еще

Рисунок 3. Отсутствие рецидивов в зависимости от количества неэффективных антиаритмических препаратов (кривые Каплана–Мейера)



ААП – антиаритмические препараты.

* – статистически значимые различия достигнуты только между группами пациентов с тремя неэффективными ААП и пациентами, у которых были неэффективны 0, 1 или 2 ААП.

не нашли широкого применения в клинической практике [16]. При этом следует отметить, что особое внимание, по данным последних клинических рекомендаций, обращено к таким модифицируемым ФР, как неконтролируемая артериальная гипертензия, ожирение и синдром обструктивного апноэ сна [3].

При КБА достижение стойкой изоляции может быть затруднено при определенных аномалиях анатомии вен: крупных или щелевидных общих коллекторах АВ. Такие варианты строения могут затруднять надежную обтурацию АВ и достижение плотного контакта баллона с эндокардом. В нашем исследовании частота выявления общего коллектора АВ составила 27% (38 пациентов), что сопоставимо с ранее опубликованными наблюдениями (8,2–37%) [17–19]. Кроме того, многофакторный анализ продемонстрировал, что общий коллектор АВ был независимым ФР неэффективности КБА. Такие же результаты продемонстрировала работа Т. Beiert и соавт. [20], в которой общий коллектор АВ наряду с хронической сердечной недостаточностью и митральной регургитацией был ФР отдаленного рецидива ФП.

По нашим данным, неэффективность ААП в анамнезе также была предиктором рецидива ФП после КБА. При этом наибольшая частота рецидивов отмечалась в подгруппе пациентов с тремя неэффективными препаратами (см. рис. 3). Это может отражать степень ремоделирования предсердий и, как следствие, неэффективность большинства существующих ААП [21].

Кроме того, наличие ТИА или инсульта в анамнезе, по нашим данным, было связано с более высоким риском развития отдаленных рецидивов ФП после КБА. В исследовании А.А. Bavishi и соавт. [22] значимыми предикторами эффективности были инсульт или ТИА в анамнезе, неэффективность ААП до интервенционного лечения, что также согласуется с результатами нашего исследования. Это может быть связано с наличием выраженного фиброзного ремоделирования предсердий (атриопатия), которое может увеличивать риск развития тромбозомболических осложнений и снижать эффективность КБА вследствие дополнительного, кроме АВ, субстрата инициации и поддержания ФП [23, 24].

Наличие раннего рецидива в первые 3 мес в нашей работе также оказалось ФР рецидива ФП после КБА. Следует отметить, что это один из самых часто встречаемых ФР рецидивов ФП после КБА, по данным литературы [8, 25–29]. Это потенциально может указывать на пользу стратегии выполнения повторной абляции на более ранних сроках при наличии рецидивов в первые 3 мес после КБА, так как, по данным нескольких исследований, выполнение повторной абляции в «слепой» период приводило к значительному снижению риска поздних рецидивов [28, 29]. Однако почти 60% пациентов с ранними рецидивами в отдаленном периоде не будут иметь рецидивов предсердных тахикардий, что указывает на транзиторный характер этого явления [30, 31]. Согласно действующим рекомендациям по катетерной абляции ФП, выполнение

вмешательства в первый месяц является чрезмерно агрессивной тактикой [30]. В связи с этим требуется выполнение дополнительных исследований с оценкой эффективности повторной абляции в более поздние сроки «слепого» периода.

Такие ФР, как наличие сахарного диабета, объем ЛП по данным ЭхоКГ, длительность анамнеза ФП не увеличивали риск возникновения позднего рецидива, что также согласуется с результатами других исследований [22, 31].

Заключение

У ряда больных рецидивы фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции носят бессимптомный характер. Для выявления «немых» эпизодов фибрилляции предсердий эпизодическое использование суточного мониторирования электрокардиограммы имеет ограниченную ценность в связи с высокой вероятностью ложноотрицательных результатов.

По данным нашего исследования, наличие общего коллектора легочных вен, неэффективность антиаритмических препаратов в анамнезе и рецидивы фибрилляции предсердий в течение первых 3 мес являются факторами риска рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1305–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422
- Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CR382). Av. at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382>. 1. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (КР382). 2020. Доступно на: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382>]
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Maykov E.B., Yuricheva Yu.A., Mironov N.Yu., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rozenshtaukh L.V. et al. Refralon (niferidil) is a new class III antiarrhythmic agent for pharmacological cardioversion for persistent atrial fibrillation and atrial flutter. *Therapeutic Archive*. 2015;87(1):38–48. [Russian: Майков Е.Б., Юричева Ю.А., Миронов Н.Ю., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В. и др. Рефралон (ниферидил) — новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. *Терапевтический архив*. 2015;87(1):38–48]. DOI: 10.17116/terarkh201587138-48
- Mironov N.Yu., Vlodzyanovskiy V.V., Yuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P., Rosenstraukh L.V. et al. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664–9. [Russian: Миронов Н.Ю., Володяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В. и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):664–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669
- Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(4):305–15. DOI: 10.1056/NEJMoa2029980
- Kuck K-H, Fünkrantz A, Chun KRJ, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2858–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw285
- Irfan G, de Asmundis C, Mugnai G, Poelaert J, Verborgh C, Umbrin V et al. One-year follow-up after second-generation cryoballoon ablation for atrial fibrillation in a large cohort of patients: a single-centre experience. *Europace*. 2016;18(7):987–93. DOI: 10.1093/europace/euv365

9. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261–74. DOI: 10.1001/jama.2019.0693
10. Davtyan K, Shatakhtsyan V, Poghosyan H, Deev A, Tarasov A, Kharlap M et al. Radiofrequency versus Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation: An Evaluation Using ECG, Holter Monitoring, and Implantable Loop Recorders to Monitor Absolute and Clinical Effectiveness. *BioMed Research International*. 2018;2018:3629384. DOI: 10.1155/2018/3629384
11. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, Deyell MW, Verma A, Macle L et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(22):1779–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042622
12. Maj R, De Ceglia S, Piazzini E, Pozzi M, Montemerlo E, Casiraghi M et al. Cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: mid-term outcome evaluated by ECG monitoring with an implantable loop recorder. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021;32(4):933–40. DOI: 10.1111/jce.14998
13. Winkle RA, Jarman JWE, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart Rhythm*. 2016;13(11):2119–25. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.07.018
14. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Moscoso Costa F, Carmo P, Marques H et al. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure – ATLAS score. *EP Europace*. 2018;20(FI_3):f428–35. DOI: 10.1093/europace/eux265
15. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(10):871–6. DOI: 10.1007/s00392-015-0856-x
16. Nielsen JC, Lin Y-J, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepehri Shamloo A, Alfie A, Boveda S et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):e269–316. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.004
17. Davtyan KV, Topchyan AH, Kalemberg AA, Simonyan GYu. Atrial fibrillation cryoballoon ablation in patients with a common pulmonary vein trunk. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27:17–21. DOI: 10.35336/VA-2020-E-17-21
18. Polaczek M, Szaro P, Baranska I, Burakowska B, Cizek B. Morphology and morphometry of pulmonary veins and the left atrium in multislice computed tomography. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2019;41(7):721–30. DOI: 10.1007/s00276-019-02210-1
19. McLellan AJA, Ling L, Ruggiero D, Wong MCG, Walters TE, Nisbet A et al. Pulmonary vein isolation: The impact of pulmonary venous anatomy on long-term outcome of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):549–56. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.12.025
20. Beiert T, Lodde PC, Linneborn LPT, Werner J, Prinz L, Stöckigt F et al. Outcome in patients with left common pulmonary vein after cryoablation with second-generation cryoballoon. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41(1):22–7. DOI: 10.1111/pace.13247
21. Dan G-A, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *EP Europace*. 2018;20(5):731–732an. DOI: 10.1093/europace/eux373
22. Bavishi AA, Kaplan RM, Peigh G, Diaz CL, Baman JR, Trivedi A et al. Patient characteristics as predictors of recurrence of atrial fibrillation following cryoballoon ablation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2019;42(6):694–704. DOI: 10.1111/pace.13669
23. Goldberger JJ, Arora R, Green D, Greenland P, Lee DC, Lloyd-Jones DM et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation*. 2015;132(4):278–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795
24. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic Atrial Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, and Thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2239–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.557
25. Xue Y, Wang X, Thapa S, Wang L, Wang J, Xu Z et al. Very early recurrence predicts long-term outcome in patients after atrial fibrillation catheter ablation: a prospective study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):109. DOI: 10.1186/s12872-017-0533-2
26. Stabile G, Iacopino S, Verlato R, Arena G, Pieragnoli P, Molon G et al. Predictive role of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation. *EP Europace*. 2020;22(12):1798–804. DOI: 10.1093/europace/eaab239
27. Motoc A, Abugattas J-P, Roosens B, Scheirlynck E, Heyndrickx B, de Asmundis C et al. Left atrium remodeling predicts late recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after second generation cryoballoon ablation. *Cardiovascular Ultrasound*. 2018;16(1):19. DOI: 10.1186/s12947-018-0137-8
28. Ciconte G, Ottaviano L, de Asmundis C, Baltogiannis G, Conte G, Sieira J et al. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: One-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):60–6. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.09.063
29. Quan D, Huang H, Kong B, Li Q, Liao J, Wang G. Predictors of late atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based pulmonary vein isolation: a meta-analysis. *Kardiologia Polska*. 2017;75(4):376–85. DOI: 10.5603/KP.a2016.0186
30. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018;20(1):e1–160. DOI: 10.1093/europace/eux274
31. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J et al. Five-year outcome and predictors of success after second-generation cryoballoon ablation for treatment of symptomatic atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2018;266:106–11. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.069

Сережина Е. К., Обрезан А. Г.

ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ ВАЛЬСАЛЛЫ И СПЕКТРАЛЬНОЙ СЛЕДЯЩЕЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Цель	Определение применимости спектральной следящей ЭхоКГ и пробы Вальсальвы для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ).
Материал и методы	Пациентам с СНсФВ и обследуемым здоровым лицам, сопоставимым с исследуемой группой по полу и возрасту и составляющим группу контроля, выполнялась трансторакальная спектральная следящая ЭхоКГ (STE) с одновременной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) в покое и при выполнении пробы Вальсальвы. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом СПбГУ.
Результаты	При измерениях, проводимых при пробе Вальсальвы, отклонения показателей как общей, так и посегментной деформации миокарда оказались более очевидными, чем в покое. Отмечено увеличение таких показателей, как конечный диастолический объем ЛЖ и конечный систолический объем ЛЖ (99%) при проведении пробы Вальсальвы у пациентов исследуемой группы. Выявлено существенное снижение частоты сердечных сокращений (достоверность различия превышает 99%) при выполнении пробы Вальсальвы у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля. Повышение прогностической значимости данных параметров во время их оценки при выполнении данного маневра может служить основанием для включения указанного метода исследования в раннюю диагностику и прогностическую оценку СНсФВ.
Заключение	Спектральная следящая ЭхоКГ с выполнением пробы Вальсальвы является неинвазивным, широкодоступным и легко воспроизводимым в амбулаторных условиях методом диагностики СНсФВ.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; спектральная следящая эхокардиография; динамометрическая проба; нагрузка
Для цитирования	Serezhina E.K., Obrezan A.G. The valsava load test and spectral tracking echocardiography effectiveness in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(6):30–36. [Russian: Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Эффективность нагрузочной пробы Вальсальвы и спектральной следящей эхокардиографии в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):30–36]
Автор для переписки	Сережина Елена Константиновна. E-mail: zlotnikova.elena.konst@gmail.com

Введение

В настоящее время ввиду роста заболеваемости сердечной недостаточностью (СН), особенно с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ), необходимо уточнить критерии диагностики данной патологии. Консенсус между американским и европейским кардиологическими сообществами по этому вопросу не достигнут. Так, американские эксперты в качестве верификации СНсФВ используют только характерные симптомы и признаки СН у пациентов с нормальной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ без гемодинамически значимой клапанной патологии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и других провоцирующих факторов СН, в то время как европейское сообщество настаивает на подтверждении диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ для постановки этого диагноза [1, 2]. В настоящее время «золо-

тым стандартом» диагностики данной патологии является катетеризация камер сердца, однако для проведения данной инвазивной процедуры необходимы высококвалифицированный персонал и дорогостоящее оборудование. Кроме того, необходимо отметить ограниченную воспроизводимость, высокое соотношение риска и пользы для пациента и ограниченность применения катетеризации камер сердца в амбулаторных условиях. Вследствие изложенного необходим поиск новых, легко воспроизводимых в амбулаторных условиях методов диагностики и критериев оценки функции миокарда [3].

В последние годы, благодаря активному развитию спектральной следящей ЭхоКГ (STE), стала возможной посегментная количественная и качественная оценка систолической и диастолической функции миокарда. Следует отметить такие преимущества данного метода диагностики,

как хорошая воспроизводимость, высокая точность, простота выполнения в амбулаторных условиях, неинвазивность, угловая независимость ультразвукового окна [4, 5].

Учитывая, что АД ЛЖ у пациентов с СНсФВ может выявляться только при выполнении проб с физической нагрузкой, следует отметить затруднения, возникающие в диагностике данной патологии в амбулаторных условиях [6]. К ним относятся зачастую ограниченная физическая активность пациента, необходимость в специальном дорогостоящем оборудовании, артефакты при визуализации камер сердца и записи электрокардиограммы (ЭКГ), затрудняющие оценку полученных данных [4], отсутствие провоцирующего компонента в исследовании функции.

Возможным решением приведенных ограничений может являться применение пробы Вальсальвы в качестве нагрузочного теста, проявляющего компенсаторные упруго-эластические свойства миокарда, важные для осуществления релаксационной функции сердца, определяющей диастолический компонент СН.

Впервые данная проба была описана Вальсальвой в 1704 г. и использовалась для повышения внутригрудного давления с целью исследования гемодинамической реакции на изменения внутригрудного давления. Ранее было изучено, что влияние внутригрудного давления на функцию левого и правого желудочков определялось одновременно, а не раздельно. В настоящее время благодаря использованию инвазивных методов возможно прямое измерение давления отдельно в каждом желудочке, а новые визуализирующие методики могут выявлять изменения давления в той или иной камере сердца косвенно.

Проанализируем нормальные изменения в отклонениях от исходных показателей артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время выполнения пробы Вальсальвы в соответствии с четырьмя четко дифференцированными фазами (I–IV).

Фаза I наступает в течение первых 2–3 с пробы и характеризуется кратковременным повышением АД и легкой брадикардией из-за повышения внутригрудного давления, которое направляет кровь к периферии.

Фаза II делится на раннюю и позднюю. Во время ранней фазы II наблюдается прогрессирующее снижение АД из-за более низкого венозного возврата и, следовательно, более низкого сердечного выброса. Это падение давления подавляет барорефлекс, что приводит к увеличению симпатической активности и, как следствие, к тахикардии и сужению сосудов, следствием чего является увеличение периферического сопротивления и повышение АД. Этот ответ соответствует поздней фазе II и сильно зависит от активации альфа-адренорецепторов.

Фаза III начинается в конце выдоха и длится 1–2 с. При этом отмечается увеличение венозного возврата вследствие резкого падения внутригрудного давления.

Кроме того, наблюдается падение АД вследствие вазодилатации сосудов грудной клетки, что вызывает рефлекторное повышение ЧСС.

Увеличение венозного возврата приводит к нарастанию диастолического наполнения желудочков. Согласно закону Франка–Старлинга, более высокая преднагрузка вызывает увеличение систолического объема и сердечного выброса. Поскольку периферическое сопротивление все еще остается высоким из-за продолжительной вазоконстрикции, отмечается значительное повышение АД, которое характеризует фазу IV. Она в меньшей степени зависит от вазоконстрикции, а в основном – от бета-адренергической стимуляции, которая вызывает сильную активацию барорецепторов, вследствие чего наблюдаются выраженная вагусная брадикардия и вазодилатация. При этом АД постепенно снижается, хотя остается повышенным в течение значительного времени, отчасти из-за высвобождения циркулирующих катехоламинов [7].

В то же время у больных с АД миокарда в фазу I наблюдается увеличение ударного объема и повышение АД, сохраняющееся в фазе II, затем происходит падение АД, характерного для фазы III, однако впоследствии не наблюдается чрезмерного его повышения в IV фазе. Кроме того, относительная тахикардия во время фазы II и брадикардия, характерная для фазы IV, также не наблюдаются в данной группе. В связи с этим кривая давления имеет «прямоугольный» вид [8].

Таким образом, проба Вальсальвы – физиологичный, безопасный, неинвазивный, легко реализуемый и воспроизводимый в амбулаторных условиях метод диагностики АД миокарда. Важно упомянуть, что многие исследования, проводимые с 80-х годов XX века, подтверждают как диагностическую, так и прогностическую значимость данной пробы у пациентов с СН [9–11].

Следует отметить высокую информативность и эффективность использования этой пробы в данных целях при выполнении тканевой доплерографии миокарда. Проба Вальсальвы уменьшает преднагрузку на миокард ЛЖ, что оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую систему. Наше исследование обосновывает применимость количественной оценки деформационных свойств миокарда ЛЖ под влиянием изометрической нагрузки типа пробы Вальсальвы для ранней диагностики СНсФВ.

Цель

Определить применимость спектральной следящей ЭхоКГ и пробы Вальсальвы для диагностики СНсФВ.

Материал и методы

Группа исследуемых составила 43 пациента с СНсФВ, верифицированной согласно критериям Европейского общества кардиологов. Критериями исключения являлись ФВ ЛЖ <50%, фибрилляция и трепетание предсердий, атрио-

вентрикулярные нарушения проводимости, наличие кардиостимулятора или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, клапанные патологии со степенью стеноза и/или регургитации выше I степени, малые аномалии развития сердца, прогностически значимые сочетанные заболевания (нарушения функции щитовидной железы, патология опорно-двигательного аппарата верхних конечностей).

Группу контроля составили здоровые лица, сопоставимые по полу и возрасту с исследуемой группой.

Перед началом сбора данных испытуемые отдыхали в положении лежа на спине в течение 10 мин. ЧСС контролировали в течение всего исследования по данным стандартной ЭКГ в трех отведениях, записанной в системе ультразвукового аппарата Vivid IQ, GE. АД измеряли в состоянии покоя и в 1-ю минуту после прекращения нагрузки при помощи механического тонометра Riester. Для проведения пробы Вальсальвы использовали откалиброванный с помощью ртутного сфигмоманометра манометр в форме часов, способный показывать положительные значения давления, соединенный с одноразовым мундштуком. Пациент был проинструктирован постоянно поддерживать давление в вышеописанной системе на уровне 40 мм рт. ст. Проба выполнялась при указанном давлении (фазы I и II) в течение 15 сердечных циклов (примерно 10 с); это согласуется с тем, что использовалось в предыдущих исследованиях [12–14]. После 15-го цикла (с началом фазы III), с подачи субъекту сигнала начиналась запись, которая длилась до 25-го сердечного цикла. Все сердечные циклы были отмечены независимым наблюдателем путем подсчета количества сокращений по данным ЭхоКГ в реальном времени. Все испытуемые были проинструктированы выполнять каждый маневр несколько раз, чтобы привыкнуть к процедуре. Во время проведения пробы выполняли трансторакальную ЭхоКГ на аппарате Vivid IQ, GE. Проводили запись 3 последовательных сердечных циклов в четырехкамерной, трехкамерной и двухкамерной позициях в состоянии покоя и при выполнении пробы. Для каждой записи использовали одинаковую частоту кадров для последующего анализа STE. Все данные хранили в цифровом виде. Все параметры измеряли в соответствии с текущими рекомендациями [15]. Для расчета параметров деформации вручную маркировали эндо- и эпикардиальные границы в конце систолы и диастолы. Деформация рассчитывалась автоматически для каждого сегмента миокарда, затем для расчета глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ по трем осям показатели усреднялись. Следует напомнить, что во время систолы происходит укорочение миокарда, что приводит к отрицательным значениям показателей деформации. При их сравнении использованы абсолютные значения деформации. Кроме того, у исследуемых пациентов определяли уровни биомаркеров СН в венозной крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel. Для обоснования возможности применения параметрических статистических критериев, в частности критерия Стьюдента для проверки значимости различия средних, а также критерия Фишера, используемого в однофакторном дисперсионном анализе (ANOVA), проведена предварительная проверка гипотезы о нормальности распределения исследуемых величин с помощью критерия Пирсона. Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SE$, где M – среднее значение, SE – среднеквадратическая ошибка, или $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD –

Таблица 1. Сравнительная характеристика исходных данных у пациентов с СНсФВ и группы контроля

Показатель	Группа пациентов с СНсФВ, n=43	Группа контроля, n=39	p
Возраст, годы	65,3±8,36	50,3±13,24	<0,001
Женщины, n (%)	21 (48)	21 (54)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6±4,46	25,8±4,76	<0,084
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (20)	7 (18)	<0,001
Наличие отеков, n (%)	15 (35)	6 (15)	<0,001
ИБС, n (%)	8 (19)	3 (8)	<0,001
Отсутствие ХСН (%)	0	39 (100)	<0,001
ФК ХСН NYHA I, n (%)	13 (30)	0	<0,001
ФК ХСН NYHA II, n (%)	2 (5)	0	<0,001
ЧСС, уд в 1 мин	63,29±1,76	68,17±1,4	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	147,92±35,3	0,244±0,1	<0,022
Эхокардиографические параметры			
ФВ ЛЖ, %	56,23±5,49	56,79±5,16	<0,565
КДО ЛЖ, мл	93,07±28,42	89,49±26,86	<0,474
КСО ЛЖ, мл	43,8±19,23	40,97±14,70	<0,467
Индекс объема ЛП, мл/м ²	17,15±5,18	15,94±3,86	<0,243
ЛП/ППП	18±2,3	16,73±1,8	<0,009
Индекс ММЛЖ, г/м ²	101,91±27,75	80,74±17,35	<0,001
E, м/с	0,69±0,18	0,74±0,16	<0,237
A, м/с	0,73±0,19	0,65±0,15	<0,156
E/A, %	1,04±0,44	1,2±0,35	<0,069
DT, с	204,7±82,03	185,97±43,6	<0,248
e'sept, м/с	0,07±0,02	0,1±0,02	<0,001
e'lat, м/с	0,08±0,03	0,13±0,03	<0,001
E/e', %	9,3±2,66	6,67±1,66	<0,001
GLS%	19,1±2,84	20,2±2,79	<0,121

Данные представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение или абсолютного числа (%). NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ППП – площадь поверхности тела; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; E – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения; A – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу систолы предсердий; e'sept и e'lat – ранняя скорость смещения перегородки и латеральной стенки сердца у основания митрального клапана.

Таблица 2. Параметры продольной деформации по сегментам в покое и при проведении пробы Вальсальвы у пациентов с СНсФВ и группы контроля

Параметр	В покое		Р	При проведении пробы		Р
	группа с СНсФВ	группа контроля		группа с СНсФВ	группа контроля	
GLS average	19,18±0,42	20,16±0,45	0,122	17,96±0,42	18,87±0,56	0,061
GLS 2 CH	17,96±0,56	19,3±0,57	0,102	16,32±0,53	17,7±0,61	0,022
GLS 4 CH	19,62±0,56	20,93±0,51	0,090	21,35±2,17	19,45±0,68	0,621
GLS lax	19,58±0,54	20,35±0,59	0,339	18,28±0,68	19,8±0,67	0,180
BS	15,91±0,56	16,33±0,66	0,623	14,69±0,63	15,97±0,58	0,591
MS	19,27±0,65	20,59±0,54	0,132	18,29±0,63	19,38±0,61	0,812
AS	26,82±2,79	25,49±0,76	0,666	22,51±0,85	24,2±0,89	0,493
BL	16,73±0,8	17,33±0,63	0,571	15,93±0,9	16,15±0,67	0,292
ML	23,22±3,89	20,3±0,58	0,492	19,4±0,68	19±0,86	0,112
AL	22,98±0,91	24,72±0,73	0,149	23,18±0,77	23,87±0,99	0,111
BI	18,58±0,48	17,77±0,87	0,412	15,49±0,9	15,87±0,89	0,332
MI	19,53±0,59	19,46±0,77	0,940	16,8±0,86	17,64±0,78	0,011
AI	21,78±0,99	23,54±0,77	0,175	19,56±0,86	20,69±0,95	0,022
BA	12,07±0,73	14,54±0,94	0,037	11,09±0,88	13,49±0,97	0,410
MA	15,96±0,93	18,92±0,8	0,019	13,9±0,97	17,18±0,78	0,051
AA	21,38±1,16	24,39±0,8	0,037	18,6±1,1	21,67±1,03	0,038
BP	17,53±0,69	17,12±0,92	0,721	16,76±0,99	15,4±0,92	0,021
MP	18,71±0,64	19,51±0,67	0,394	17,78±0,9	17,79±0,77	0,011
AP	22,16±0,89	25,23±0,8	0,013	21,27±0,86	23,77±0,83	0,010
BAS	16,93±0,58	17,02±0,79	0,921	15,04±0,73	16,64±0,77	0,771
MAS	20,8±0,66	21,15±0,82	0,736	18,56±0,71	20,64±0,78	0,262
AAS	24,44±1,64	25,18±0,86	0,731	21,78±0,88	24,2±0,98	0,051
ЧСС, уд/мин	63,29±1,76	68,17±1,4	0,036	77,42±1,6	83,53±1,7	0,011
ФВ ЛЖ, %	56,11±0,83	56,79±0,83	0,563	52,13±1,06	55,51±1,18	0,771

Данные представлены в формате среднее значение ± среднеквадратическая ошибка среднего. GLS average – общая глобальная продольная деформация; GLS 2 CH – продольная деформация, измеренная в двухкамерной позиции; GLS 4 CH – продольная деформация, измеренная в четырехкамерной позиции; GLS lax – продольная деформация, измеренная в трехкамерной позиции. Сегменты: BS – базальный перегородочный; MS – средний перегородочный; AS – апикальный перегородочный; BL – базальный латеральный; ML – средний латеральный; AL – апикальный латеральный; BI – базальный нижний; MI – средний нижний; AI – апикальный нижний; BA – базальный передний; MA – средний передний; AA – апикальный передний; BP – базальный задний; MP – средний задний; AP – апикальный задний; BAS – базальный переднеперегородочный; MAS – средний переднеперегородочный; AAS – апикальный переднеперегородочный.

стандартное отклонение. Для оценки значимости различия количественных показателей у пациентов из группы СНсФВ и контрольной группы применен метод ANOVA. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с СНсФВ и группы контроля представлена в табл. 1.

У всех пациентов проведена ЭхоКГ с применением метода спектральной следящей ЭхоКГ в покое и при выполнении пробы Вальсальвы, результаты которой представлены в табл. 2.

Отклонения показателей деформации миокарда оказались более очевидными при измерениях, проводимых при нагрузке. Повышение прогностической значимости данных параметров во время их оценки после проведения пробы Вальсальвы может служить основанием для включения данного метода исследования в раннюю диагностику и прогностическую оценку СНсФВ.

Так, у пациентов с СНсФВ после выполнения пробы по сравнению с состоянием покоя наблюдалось статистически значимое снижение следующих показателей деформации: общей глобальной продольной деформации GLS average, глобальной продольной в 2D-проекции, глобальной продольной в LAX-проекции, в сегментах BP, MP, MI, BAS, MAS, для сегмента MA, для сегмента BA. Следует отметить, что пораженные сегменты относятся к зонам кровоснабжения передней нисходящей и огибающей ветвей левой коронарной артерии. В то же время следует отметить увеличение таких показателей, как конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ и конечный систолический объем (КСО) ЛЖ при проведении пробы Вальсальвы в исследуемой группе. Вместе с тем отмечалось статистически значимое увеличение ЧСС в III фазе теста.

Диагностическая значимость проведенной пробы подтверждается наблюдавшимися статистически значимыми различиями у пациентов с СНсФВ и контрольной группы. Так, у пациентов с СНсФВ наблюдалось стати-

стически значимое отличие глобальной продольной деформации в LAX-проекции, сегментов AS и BA, а также показателей BAS, MS и MA, для сегмента MAS. Следует также отметить, что у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля отмечалось статистически значимое увеличение таких показателей, как КДО ЛЖ и КСО ЛЖ. Полученные в нашем исследовании данные об изменении показателей КДО ЛЖ и КСО ЛЖ согласуются с данными исследования M. J. Zema и соавт. [9].

Результаты выполненного нами исследования показывают, что при выполнении пробы Вальсальвы у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля имеется статистически значимое снижение ЧСС.

Заключение

Метод спектральной следящей эхокардиографии демонстрирует такие преимущества оценки глобальной продольной деформации левого желудочка, как хорошая воспроизводимость, точность, угловая независимость, неинвазивность, доступность в амбулаторных условиях, что является важным для ранней диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. С целью ранней диагностики данной патологии обосновано проведение пробы, которая позволила бы более

точно оценить систолическую и диастолическую функцию миокарда. В проведенном нами исследовании проба Вальсальвы продемонстрировала свою эффективность в выявлении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. При выполнении данной пробы пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса демонстрируют неоднородное изменение глобальной продольной деформации левого желудочка, в то же время абсолютный показатель изменения глобальной продольной деформации левого желудочка у таких пациентов выше, чем в контрольной группе. Помимо измерения глобальной продольной деформации левого желудочка, следует уделять особое внимание посегментному анализу параметров деформации, который, по сравнению с оценкой общей глобальной продольной деформации левого желудочка, позволяет выявить больше различий между пациентами с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и контрольной группой, а также предположить нарушение перфузии в определенном бассейне коронарного русла.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
3. Kapłon-Cieślicka A, Kupczyńska K, Dobrowolski P, Michalski B, Jaguszewski MJ, Banasiak W et al. On the search for the right definition of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiology Journal*. 2020;27(5):449–68. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0124
4. Serezhina E.K., Obrezan A.G. New imaging techniques in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019;3(1–2):52–6. [Russian: Сerezжина Е.К., Обрезан А.Г. Новые визуализирующие методики в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(1–2):52–6]
5. Blum M, Hashemi D, Motzkus LA, Neye M, Dordevic A, Zieschang V et al. Variability of Myocardial Strain During Isometric Exercise in Subjects With and Without Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:111. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00111
6. Gudieva Kh.M., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. Application of the HFA-PEFF algorithm for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(2):47–50. [Russian: Гудиева Х.М., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):47–50]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-47-50
7. Saldaña García J, Torremocha López A, Dawid Milner MS. Influence of repetitions on the Valsalva maneuver. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2020;5:104–11. DOI: 10.1016/j.cnp.2020.04.003
8. Zema MJ. Diagnosing Heart Failure by the Valsalva Maneuver. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(11):969–71. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.004
9. Zema MJ, Restivo B, Sos T, Sniderman KW, Kline S. Left ventricular dysfunction – bedside Valsalva manoeuvre. *Heart*. 1980;44(5):560–9. DOI: 10.1136/hrt.44.5.560
10. Gilotra NA, Wanamaker BL, Rahim H, Kunkel K, Yenokyan G, Schulman SP et al. Usefulness of Noninvasively Measured Pulse Amplitude Changes During the Valsalva Maneuver to Identify Hospitalized Heart Failure Patients at Risk of 30-Day Heart Failure Events (from the PRESSURE-HF Study). *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(6):916–23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.12.027
11. Liniado GE, Beck MA, Gimeno GM, González AL, Cianciulli TF, Castiello GG et al. Clinical examination and the Valsalva maneuver in heart failure. *Medicina*. 2018;78(3):163–70. PMID: 29940542
12. Sharpey-Schafer EP. Effects of Valsalva's Manoeuvre on the Normal and Failing Circulation. *BMJ*. 1955;1(4915):693–5. DOI: 10.1136/bmj.1.4915.693
13. Greenfield JC, Cox RL, Hernandez RR, Thomas C, Schoonmaker FW. Pressure-Flow Studies in Man During the Valsalva Maneuver with Observations on the Mechanical Properties of the Ascending Aorta. *Circulation*. 1967;35(4):653–61. DOI: 10.1161/01.CIR.35.4.653
14. McKay RG, Spears JR, Aroesty JM, Baim DS, Royal HD, Heller GV et al. Instantaneous measurement of left and right ventricular stroke volume and pressure-volume relationships with an impedance catheter. *Circulation*. 1984;69(4):703–10. DOI: 10.1161/01.CIR.69.4.703
15. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1–64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004

Помешкина С. А.¹, Беззубова В. А.², Зверева Т. Н.¹, Каган Е. С.³, Барбараш О. Л.¹

¹ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. А. С. Барбараша», Кемерово, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ФИЗИЧЕСКИМ ТРЕНИРОВКАМ АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Цель	Оценка приверженности к амбулаторным физическим тренировкам (ФТ) и влияющие на нее факторы у пациентов после КШ.
Материал и методы	В исследование включены 67 мужчин с ишемической болезнью сердца моложе 75 лет после КШ. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа занималась ФТ в течение 3 мес на велоэргометре на базе реабилитационного центра под контролем медицинского персонала, пациенты 2-й группы выполняли домашние тренировки (ДТ) в виде дозированной ходьбы. В предоперационном периоде, через 1 мес после КШ и через 3 мес тренировок проводили сравнительную оценку клинического состояния пациентов сравниваемых групп, оценку концентрации липидов в плазме крови, индекса массы тела, окружности талии, проводили эхокардиографию, велоэргометрию, применяли опросники (SF-36, анкета депрессии Бека). Через 3 мес наблюдения оценивали также приверженность к амбулаторным тренировкам и влияющие на нее факторы.
Результаты	Показана эффективность предложенной альтернативной 3-месячной программы домашних ФТ. У пациентов, занимающихся как велотренировками (ВТ), так и ДТ, отмечены увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН), оптимизация уровня липидов в плазме крови, уменьшилось количество пациентов с ожирением. Кроме того, отмечены уменьшение выраженности депрессии, повышение качества жизни (физического и психологического компонентов), увеличилась приверженность пациентов к приему лекарственной терапии в обеих сравниваемых группах. При анализе посещаемости тренировок в рекомендуемый период времени пациенты, перенесшие КШ, недостаточно были привержены к программам физической реабилитации независимо от ее вида (домашние или контролируемые тренировки). Наиболее высокой приверженностью к ФТ отличались мужчины, имеющие следующие характеристики: женатые, работающие городские жители, с предшествующим анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний, регулярно принимающие лекарственные препараты в предоперационном периоде, а также имеющие более высокие показатели качества жизни.
Заключение	Предлагаемые амбулаторные 3-месячные программы физической реабилитации обеспечивают повышение эффективности КШ, проявляющееся повышением приверженности к изменению факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, повышением ТФН, оптимизацией психологического статуса, качества жизни, приверженности к приему лекарственной терапии. Однако, несмотря на предлагаемые альтернативные 3-месячные программы физической реабилитации в домашних условиях, направленные на повышение приверженности к терапии, уровень приверженности к амбулаторным ФТ у пациентов сохранился недостаточно высоким, что требует дальнейшей работы по улучшению методов контроля и мотивирования пациентов к физической реабилитации, психологической поддержки пациентов, причем начиная с предоперационного этапа.
Ключевые слова	Кардиологическая реабилитация; физические тренировки; приверженность
Для цитирования	Pomeshkina S.A., Bezzubova V.A., Zvereva T.N., Kagan E.S., Barbarash O.L. Factors affecting adherence to physical training in the outpatient phase of rehabilitation, in patients after coronary artery bypass grafting. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(6):37–44. [Russian: Помешкина С.А., Беззубова В.А., Зверева Т.Н., Каган Е.С., Барбараш О.Л. Факторы, влияющие на приверженность к физическим тренировкам амбулаторного этапа реабилитации у пациентов после коронарного шунтирования. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):37–44]
Автор для переписки	Помешкина Светлана Александровна. E-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему сохраняют лидирующие позиции среди основных причин смерти населения во всем мире, в том числе в России. Сре-

ди ИБС является ведущей причиной ограничения трудоспособности и смертности населения. Несмотря на оптимизацию методов оказания скорой медицинской помощи больным ИБС, достижения современной кардиологии как

в медикаментозном, так и в хирургическом лечении ИБС, следует отметить, что в Российской Федерации в сравнении с европейскими странами сохраняется более высокий уровень заболеваемости и смертности от ИБС среди трудоспособного населения [1, 2]. В связи с этим особенно возрастает роль профилактики ССЗ. Одним из ключевых методов вторичной профилактики ССЗ является кардиологическая реабилитация, важность и эффективность которой не вызывают сомнений и отражаются в снижении смертности от ССЗ, частоты повторных госпитализаций, большем проценте возвращения к привычной трудовой деятельности [3]. Результативность программ реабилитации доказана на основании как отечественной, так и зарубежной многолетней практики и научных исследований [4]. В национальных клинических рекомендациях по КШ отражено, что кардиологическая реабилитация показана большинству пациентов после КШ [2].

Физические тренировки (ФТ) составляют ключевой компонент программ кардиореабилитации, поскольку способствуют улучшению прогноза, повышению толерантности к нагрузкам и улучшению качества жизни (КЖ) [5]. Вместе с тем, по данным литературы, только немногим больше 30% пациентов задействованы в предложенных программах физической реабилитации [6]. Так, согласно европейскому исследованию EUROASPIRE IV, только 50% пациентов, перенесших острые коронарные осложнения, были даны рекомендации по дальнейшей реабилитации, при этом только 17% пациентов последовали этим рекомендациям. В то же время из всех участвующих в исследовании пациентов в программах реабилитации и профилактики участвовали только 26% [7]. По результатам ESC-EORP EUROASPIRE V, в котором в числе 27 европейских стран принимала участие и Россия, большинство пациентов с ИБС вели нездоровый образ жизни (курили, не соблюдали рекомендации по диете, вели малоподвижный образ жизни) [8].

По данным регистра ПРОФИЛЬ [9], фактически приверженными к врачебным рекомендациям по изменению образа жизни, в том числе по физической активности, были только 33,9% пациентов с ССЗ. Аналогичные результаты получены по данным регистра РЕКВАЗА [10].

В основном данная ситуация связана с отсутствием подготовленных кадров, неполноценным освещением вопросов профилактики и реабилитации в повседневной клинической практике, недостаточным финансированием и количеством реабилитационных центров в целом. Кроме того, наблюдается недостаточная приверженность пациентов к реабилитации.

Одним из вариантов решения перечисленных проблем представляется поиск способов, позволяющих повысить доступность реабилитационных программ и соответственно увеличить число пациентов, участвующих в программах реабилитации, а именно, внедрение в про-

граммы амбулаторной реабилитации домашних тренировок (ДТ) с различными методами контроля специалистами за их выполнением.

Однако, несмотря на активное внедрение в программы реабилитации ДТ, в литературе нет однозначного ответа, к каким ФТ, проводимым на базе реабилитационного центра или в домашних условиях, выше приверженность пациентов, перенесших КШ, и какие факторы могут повлиять на данный показатель.

Цель

Оценить приверженности к амбулаторным ФТ и влияющих на нее факторов у пациентов, подвергшихся КШ.

Материал и методы

Набор в проспективное рандомизированное клиническое исследование проводили в период с 2016 по 2018 г.

Исследование выполнено на базе ФГБНУ Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации по правам человека, одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 102 от 08.12.2014). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследование включены 67 мужчин со стабильной ИБС в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст $58,1 \pm 5,9$ года), госпитализированных для планового КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Критерии включения: изолированная операция КШ при стабильной ИБС, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 75 лет и абсолютные/относительные противопоказания к выполнению нагрузочного тестирования [2], отказ пациента от участия в исследовании.

Исходно 13 пациентов сразу отказались от участия в программах амбулаторной реабилитации. Причинами отказа были нежелание участвовать в программе, уверенность, что достаточно бытовых нагрузок в послеоперационном периоде, семейные проблемы, сложности добираться до реабилитационного центра. Этих пациентов не включали в анализ исследования.

Всем пациентам в плановом порядке проводили операцию КШ с использованием нормотермического ИК. Среднее число наложенных шунтов составило $2,5 \pm 0,7$, средняя длительность ИК – $87,5 \pm 26,7$ мин.

Пациентов, включенных в исследование, обследовали за 5–7 дней до оперативного лечения, через 1 мес после операции (после окончания первого и второго раннего стационарного этапов реабилитации) и через 4 мес (после окончания контролируемого 3-месячного курса программы физической реабилитации).

У всех пациентов, включенных в исследование, был исходно проанализирован клиничко-анамнестический статус, определяли уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) с помощью анализатора Konelab Prime 30/30i, проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) с помощью аппарата Hewlett Packard, оценивали КЖ с помощью опросника SF-36 [11], наличие и выраженность депрессии по опроснику Бека [12], приверженность к рекомендованной медикаментозной и немедикаментозной терапии. На каждом следующем этапе исследования (через 1 и 4 мес после КШ) проводили общеклиническое исследование, исследование липидного обмена, ЭхоКГ, велоэргометрию (ВЭМ) на велоэргометре Schiller с определением толерантности к физическим нагрузкам (ТФН), оценивали КЖ, наличие и выраженность депрессии. Кроме того, после окончания 3-месячного курса ФТ анализировали приверженность к амбулаторным тренировкам и факторы, на нее влияющие.

Включенные в исследование пациенты получали стандартную медикаментозную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА, бета-адреноблокаторы, статины, ацетилсалициловая кислота), занимались лечебной гимнастикой с элементами дыхательных упражнений, дозированной ходьбой, велотренировками (ВТ).

Все пациенты после второго стационарного этапа реабилитации (через 1 мес после КШ) с учетом критериев включения и исключения были распределены методом

рандомизации с использованием таблицы случайных чисел на 2 группы: 1-я группа занималась ФТ на велоэргометре на базе реабилитационного центра под контролем медицинского персонала в течение 3 мес, 2-я группа выполняла ДТ в виде дозированной ходьбы также в течение 3 мес.

Анализ дооперационных основных клиничко-анамнестических показателей не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами (табл. 1).

Пациентам 1-й группы через 1 мес после КШ проводили курс аэробных ФТ на велоэргометре на базе реабилитационного центра под контролем медицинского персонала 3 раза в неделю в течение 3 мес. Каждая тренировка состояла из трех периодов: разминки в течение 5 мин (подготовительный период), основного периода в течение 15 мин и заключительного периода в течение 5 мин. Основной период тренировки при физиологической переносимости [2] после каждой тренировки увеличивали на 3–5 мин и постепенно доводили до 30 мин. Тренирующая мощность основного периода исходно составляла 50% от пороговой ТФН, полученной при нагрузочном тестировании, а рекомендуемая тренирующая ЧСС – 70% от максимальной ЧСС во время ВЭМ. Подготовительный и заключительные периоды заключались во вращении педалей велоэргометра без нагрузки.

При адаптации организма к предложенной нагрузке (отсутствие должного прироста ЧСС во время тренировки, недостаточный прирост по шкале Борга) мощность основного периода увеличивали на 10 Вт, но не выше максимально переносимой нагрузки.

Таблица 1. Исходные клиничко-анамнестические особенности пациентов перед КШ в зависимости от программы реабилитации

Показатель	Группа с ВТ (n=31)	Группа с ДТ (n=36)	p
Возраст, годы (M±SD)	56,8±6,1	58,4±5,7	≥0,48
АГ, абс. (%)	30 (97)	35 (97)	≥0,57
Длительность АГ, годы (M±SD)	9,3±8,2	8,9±5,9	≥0,72
Длительность ИБС, годы (M±SD)	4,3±5,1	5,0±4,2	≥0,35
ИМ в анамнезе, абс. (%)	23 (74)	28 (78)	≥0,31
ЧКВ в анамнезе, абс. (%)	28 (90)	32 (89)	≥0,79
СА, абс. (%)	6 (19)	10 (28)	≥0,64
ФК ХСН по NYHA средн. (M±SD)	2,0±0,3	1,9±0,6	≥0,86
ФК стенокардии средн. (M±SD)	2±0,3	2±0,2	≥0,95
Факт курения, абс. (%)	16 (51,6)	18 (50)	≥0,63
ФВ ЛЖ, % (Me [Q1; Q3])	61 [52; 63]	60 [53; 63]	≥0,88
ИМТ >25 кг/м², абс. (%)	24 (77)	28 (77)	≥0,37
ОТ >94 см, абс. (%)	19 (61)	25 (66)	≥0,46
ХС ЛНП, ммоль/л (Me [Q1; Q3])	2,9 [2,5; 3,4]	2,8 [2,4; 3,9]	≥0,29
Ингибиторы АПФ/БРА, абс. (%)	19 (61)	25 (69)	≥0,67
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	12 (39)	15 (42)	≥0,51
Ацетилсалициловая кислота, абс. (%)	22 (71)	29 (80)	≥0,64
Статины, абс. (%)	10 (32)	9 (25)	≥0,86
3–4-компонентная схема приема базовых препаратов, абс. (%)	9 (29)	12 (33)	≥0,37

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ВТ – велотренировки; ДТ – домашние тренировки.

Пациенты 2-й группы выполняли ДТ в виде дозированной ходьбы также в течение 3 мес. Исходя из показателей ВЭМ пациентам данной группы был произведен расчет скорости ходьбы с помощью формулы [2]:

$$ТХ=0,042М+0,15ЧСС+65,5,$$

где ТХ (шаг/мин) – рекомендуемый темп ходьбы, М – максимально переносимая нагрузка, оцененная при ВЭМ (кгхм/мин), ЧСС – достигнутая ЧСС при максимальной нагрузке при ВЭМ.

Рекомендуемая тренирующая ЧСС составляла 70% от максимальной ЧСС во время ВЭМ. Рекомендуемая кратность тренировок составляла не менее 3 раз в неделю. Тренировка также состояла из подготовительного периода (продолжительность 5 мин), основного периода (15 мин) и заключительного периода (5 мин). Основной период тренировки при физиологической переносимости рекомендовалось после каждой тренировки увеличивать на 3–5 мин и постепенно доводить до 30 мин. Подготовительный и заключительный периоды рекомендовалось проходить в темпе на 20 шагов медленнее, чем скорость ходьбы в основном периоде.

Всем пациентам было рекомендовано заполнять выданные им дневники самоконтроля, куда они заносили показатели артериального давления (АД) и ЧСС до и после тренировки, самочувствие, количество и продолжительность ФТ, и цифровое выражение уровня воспринимаемого напряжения по шкале Борга [13].

Число пройденных шагов фиксировалось с помощью выданных пациентам шагомеров. Врач совершал телефонные звонки пациентам 3 раза в неделю для контроля переносимости ФТ, во время которых задавал следующие вопросы: поднимались ли у вас выше рекомендуемых ЧСС и уровень АД до и после ходьбы; как вы оцениваете переносимость физической нагрузки по шкале Борга; имелись ли у вас новые симптомы на фоне или после выполнения ФТ с момента предыдущего телефонного визита; были ли у вас пропуски в занятиях дозированной ходьбой? Если да, то по какой причине; заполняете ли вы дневник самоконтроля? Если нет, то по какой причине; принимаете ли вы ежедневно рекомендованные препараты? Если нет, то по какой причине; есть ли у вас вопросы по выполнению программы ФТ.

Для статистического анализа использовали пакеты программ Statistica 8.0. и SPSS Statistics 20.0. Достаточность объема выборки определяли на основании формулы расчета необходимого объема бесповторной выборки с заданной доверительной вероятностью (надежностью) 0,95 и предельной ошибкой 10%. Гипотезу о нормальном распределении данных проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и их долей в процентах, количественные – в виде медианы и межквартильного размаха или среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD).

Непараметрический критерий Манна–Уитни использовали при оценке различий количественных показателей в независимых группах. Критерий Хи-квадрат Пирсона использовался при оценке различий качественных показателей (с поправкой Йетса при сравнении частот в двух независимых малых группах). Динамику параметров внутри группы оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

После этого в статистическом анализе была построена двухуровневая иерархическая модель для комплексной оценки факторов риска (ФР) низкой приверженности к ФТ амбулаторного этапа реабилитации. Интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку ФР, был представлен в виде аддитивной взвешенной оценки трех интегральных показателей, состоящих из социальных, клинических факторов, и факторов, характеризующих приверженность к медикаментозной терапии.

Интегральный показатель 1-й группы (R_{11}) рассчитывали по формуле:

$$R_{11} = \sqrt{\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 p_y^2};$$

для 2-й группы (R_{12}) – по формуле:

$$R_{12} = \sqrt{\frac{1}{4} \sum_{i=1}^4 p_y^2};$$

для 3-й группы (R_{13}) – по формуле:

$$R_{13} = \sqrt{\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 p_y^2};$$

Все расчеты осуществляли с помощью использования в вычислениях значений прогностических коэффициентов уровней ФР.

Для расчета комплексного интегрального показателя оценки ФР отсутствия приверженности применяли формулу:

$$R=0,71 \times R_{11} + 0,116 \times R_{12} + 0,174 \times R_{13},$$

в которой использовали интегральные показатели приверженности трех групп анализируемых ФР и их весовые коэффициенты. Чем больше значение R, тем выше риск отказа от тренировок.

Расчет вероятности приверженности пациента к ФТ проводили по формуле:

$$P(Y=1/GH, R_p, B_p, R) = \frac{2}{1 + e^{-(24,094 + 0,053 \times GH + 0,005 \times R_p - 0,38 B_p - 36,772 R)}},$$

где P – прогностический коэффициент, 24,094; 0,053; 0,005; 0,38; 36,772 – коэффициент регрессии; R – интегральный показатель риска отказа от тренировок, GH – общее состояние здоровья, RP – ролевое физическое функ-

ционирование, ВР – интенсивность боли, e – экспонента (число Эйлера).

На следующем этапе для оценки вероятности того, что пациент продолжит тренировки на амбулаторном этапе, строили модель бинарной логистической регрессии. Результативный признак Y принял значения: 0 – пациент отказался продолжить тренировки на амбулаторном этапе реабилитации, 1 – пациент продолжил тренировки. В качестве метода использовали метод пошагового включения. Для выбора порога, позволяющего улучшить качество прогноза, был проведен ROC-анализ с оценкой специфичности и чувствительности модели.

Результаты

При анализе динамики липидного статуса в группах как с ВТ, так и с ДТ после окончания 3-месячной программы ФТ в сравнении с дооперационными показателями уровень ХС ЛНП снизился с $2,9 [2,5; 3,4]$ до $1,9 [1,7; 2]$ ммоль/л; $p=0,001$ и с $2,8 [2,4; 3,9]$ до $1,9 [1,7; 2,1]$ ммоль/л; $p=0,001$ соответственно. В сравнении с дооперационными показателями уменьшилось число пациентов с ожирением (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$) в группе с ВТ (с 26 до 14%; $p=0,01$) и в группе с ДТ (с 23 до 15%; $p=0,03$). Кроме того, через 3 мес наблюдения ТФН, оцененная по результатам ВЭМ, статистически значимо увеличилась в сравнении с месячными послеоперационными данными в группе пациентов как с ВТ (с 75 [50; 75] до 100 [100; 125] Вт ($p=0,02$)), так и с ДТ – (с 75 [75; 75] до 100 [100; 100] Вт ($p=0,03$)). При анализе психологического статуса также отмечалось снижение уровня депрессии в группе как с ВТ (с 9 [5; 11] до 6 [2; 9] баллов; $p=0,03$), так и с ДТ (с 10 [7; 10] до 5 [3; 8] баллов; $p=0,03$) в сравнении с предоперационными данными. Уровень КЖ также достоверно улучшился по показателям физического и психического компонентов здоровья как в группе с ВТ (с $46,5 \pm 9,1$ до $74,8 \pm 12,0$ баллов; $p=0,001$ и с $51,5 \pm 10,9$ до $68,6 \pm 11,1$ баллов; $p=0,01$ соответственно), так и в группе с ДТ (с $46,4 \pm 9,5$ до $76,7 \pm 11,0$ баллов; $p=0,001$ и с $49,7 \pm 12,4$ до $67,9 \pm 10,7$ баллов; $p=0,02$ соответственно) в сравнении с дооперационными показателями. Число пациентов, принимающих 3–4-компонентную базовую терапию, в сравнении с дооперационными показателями в группе с ВТ увеличилось с 29 до 84% ($p=0,01$), в группе с ДТ – с 33 до 86% ($p=0,01$). По всем показателям статистически значимые различия между сравниваемыми группами отсутствовали.

На фоне участия в 3-месячной программе реабилитации у исследуемых пациентов случаи инфаркта миокарда, эпизодов прогрессирования стенокардии, повторных процедур реваскуляризации, случаев ишемического инсульта не отмечались.

При сравнении посещаемости ФТ в рекомендуемый период времени (3 мес) в обеих сравниваемых группах

статистически значимых отличий не выявлено. Так, только 8 (26%) пациентов в группе занимающихся на базе реабилитационного центра и 11 (30%) в группе ДТ выполнили $\frac{2}{3}$ и более всех предлагаемых занятий (24 и более занятий), 12 (39%) пациентов в группе с ВТ и 15 (42%) – в группе с ДТ посетили более 12, но менее 24 занятий ($\frac{1}{3}$ доли всех занятий). Выполнили менее 12 занятий (менее $\frac{1}{3}$ доли занятий) в группе с ВТ – 11 (35%), а в группе с ДТ – 10 (28%) человек.

По шкале Борга в группе пациентов с ВТ, занимающихся на базе реабилитационного центра, уровень переносимости нагрузки был статистически значимо более высоким, чем у пациентов, занимающихся ДТ (16 и 14 баллов; $p=0,04$).

С целью оценки факторов, определяющих приверженность к 3-месячным ФТ амбулаторного этапа реабилитации, пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – 40 пациентов, выполнивших $\frac{1}{3}$ и более всех рекомендуемых в течение 3 мес тренировок (12 и более тренировок), 2-я группа – 27 пациентов, выполнивших менее половины всех рекомендуемых тренировок (менее 12 тренировок).

С учетом небольшой выборки пациентов был рассчитан интегральный показатель, который отражал приверженность пациента к тренировкам амбулаторного этапа реабилитации и позволял снизить размерность признакового пространства с минимальной потерей информации. Все возможные дооперационные ФР низкой приверженности были разделены на 3 группы: социальные, клинические и характеризующие приверженность к медикаментозной терапии.

Затем во всех 3 группах для каждого фактора были рассчитаны прогностические коэффициенты, характеризующие приверженность пациента к ФТ (табл. 2). В 1-ю группу социальных факторов вошли такие, как образование, наличие места работы, место проживания. Во 2-ю группу (клинические факторы) вошли такие факторы, как наличие стенокардии, реваскуляризации, сахарный диабет (СД) 2-го типа. В 3-й группе остались такие ФР, как регулярный прием лекарственной терапии (ингибиторы АПФ/БРА, бета-адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота).

После этого были рассчитаны интегральные показатели для каждой из 3 групп ФР отсутствия приверженности пациентов к ФТ амбулаторного этапа реабилитации. Для каждого интегрального показателя были рассчитаны весовые показатели (табл. 3).

Последующий регрессионный анализ выявил наиболее значимые факторы, определяющие приверженность к ФТ, которыми явились комплексный интегральный показатель риска R ($p=0,01$), а также составляющие КЖ: общее состояние здоровья – GH ($p=0,05$), ролевое физическое функционирование – RP ($p=0,02$), интенсивность боли – ВР ($p=0,03$).

Таблица 2. Прогностические коэффициенты факторов риска

Показатель		Число пациентов, имеющих данный уровень (класс)	Число пациентов, отказавшихся от продолжения тренировок, имеющих данный уровень (класс)	Риск отказа от тренировок (P_y)	Прогностический коэффициент (P^2_y)
Социальные факторы риска (R_{11})					
Образование	среднее	53	39	0,735849	0,541474
	высшее	14	8	0,571429	0,326531
Деятельность	не работает	37	29	0,783784	0,614317
	работает	30	88	0,610000	0,360000
Проживание	село	16	12	0,750000	0,5625
	город	51	35	0,686275	0,470973
Клинические факторы (R_{12})					
ФК стенокардии	2-й	62	43	0,693548	0,640000
	3-й	5	4	0,820000	0,481009
ЧКВ в анамнезе	нет	7	3	0,428571	0,537778
	есть	60	44	0,733333	0,183673
СА	нет	51	35	0,686275	0,5625
	есть	16	12	0,750000	0,470973
ИМ в анамнезе	нет	16	13	0,8125	0,660156
	есть	51	34	0,666667	0,444444
Приверженность к медикаментозной терапии (прием препаратов) (R_{13})					
Ингибиторы АПФ/БРА	не принимает	23	18	0,782609	0,612476
	принимает	44	29	0,659091	0,434401
БАБ	не принимает	40	30	0,750000	0,562500
	принимает	27	17	0,62963	0,396433
АСК	не принимает	16	13	0,812500	0,660156
	принимает	51	34	0,666667	0,444444

Таблица 3. Весовые коэффициенты интегральных показателей

Интегральный показатель	Уровень значимости различий (p)	Весовой коэффициент
R_{11}	0,014	0,71
R_{12}	0,086	0,116
R_{13}	0,047	0,174

Далее на основе модели бинарной логистической регрессии, в которую вошли такие факторы, как КЖ, уровень депрессии и реактивной и личностной тревожности, возраст пациента, рассчитанный выше комплексный интегральный показатель, проводили оценку вероятности продолжения пациентом амбулаторных ФТ.

Вероятность продолжения пациентом амбулаторных тренировок снижается при повышении значения R и BP и снижении показателей шкал КЖ (GH и RP).

При проведении ROC-анализа были оценены специфичность и чувствительность предлагаемой модели. Специфичность составила 91,5%, а чувствительность – 45% при пороговом значении приверженности к ФТ 0,5 при площади под ROC-кривой, равной 0,789.

Обсуждение

Данные нашего исследования продемонстрировали, что ДТ в виде дозированной ходьбы являются безопасной альтернативой тренировкам на базе реабилитационного центра под контролем медицинского специали-

ста. У пациентов, занимающихся как ВТ, так и ДТ, отмечались увеличение ТФН, оптимизация уровня липидов в плазме крови, уменьшилось число пациентов с ожирением. Кроме того, отмечалось уменьшение выраженности депрессии, повышения КЖ (физического и психологического компонентов), увеличилось число пациентов, принимающих 3–4-компонентную терапию как в группе с ВТ, так и в группе с ДТ. Предыдущие наши исследования подтверждают представленные данные [14, 15]. Эти результаты согласуются с данными исследователей R. Bravo-Escobar и соавт. [16], М. Г. Бубнова и соавт. [17], которые продемонстрировали эффективность и безопасность домашней физической реабилитации у пациентов с ИБС.

Приверженность пациента к рекомендациям лечащего врача – наиважнейший фактор в эффективности проводимого лечения и благоприятного прогноза. Несмотря на регулярно разрабатываемые программы, направленные на повышение приверженности, выявление факторов, влияющих на приверженность, уровень привержен-

ности к медикаментозной и немедикаментозной терапии у пациентов сохраняется низким.

При сравнении посещаемости ФТ в рекомендуемый период времени (3 мес) в обеих сравниваемых группах статистически значимых отличий не выявлено. Однако в обеих сравниваемых группах отмечается недостаточная приверженность к ФТ.

Так, только 26% пациентов в группе занимающихся на базе реабилитационного центра и 30% в группе с ДТ выполнили $\frac{2}{3}$ и более всех предлагаемых занятий (24 и более занятий). Большинство пациентов в группах с ВТ и ДТ (39 и 42% соответственно) посетили более 12, но менее 24 занятий, а 35% пациентов в группе с ВТ и 28% с ДТ – менее $\frac{1}{3}$ доли всех рекомендуемых тренировок. Однако по шкале Борга в группе пациентов, занимающихся на базе реабилитационного центра, уровень переносимости нагрузки был статистически значимо более высоким, чем у пациентов, занимающихся ДТ ($p=0,04$).

Данные зарубежных и российских исследований по приверженности пациентов к программам физической реабилитации значительно варьируют в показателях, что объясняется различным дизайном исследований, программ реабилитации и делает весьма затруднительным сравнение полученных данных. Однако, несмотря на имеющийся разброс в данных, результаты оценки приверженности пациентов к программам реабилитации неутешительны. Так, по данным ряда авторов, менее 50% пациентов продолжают ФТ через 6 мес после программы госпитальной кардиореабилитации, не придерживаются рекомендаций врача по медикаментозной и немедикаментозной терапии [1, 18–20]. По результатам исследования A. L. Beatty и соавт. [21], посещаемость программ реабилитации составила менее 20% после перенесенного индексного события. По данным M. A. Ali и соавт. [19], уже через 1 мес после выписки пациентов из стационара после выполненного КШ 41,1% пациентов отказались от ФТ в домашних условиях, а 69% не принимали рекомендуемые препараты. По результатам исследования V. V. Naig и соавт. [22], через 6 мес после реваскуляризации миокарда только 11,6% больных придерживались рекомендаций врача по здоровому образу жизни, у 35% отмечалась неконтролируемая артериальная гипертензия, у 48,4% – гиперхолестеринемия. По данным литературы, наиболее важными факторами, положительно влияющими на приверженность к программам реабилитации, были возраст от 25 до 50 лет (45,08%; $p=0,016$), семейное положение – в браке (40,08%; $p=0,017$), мужской пол ($p=0,050$), высшее образование ($p=0,02$). Причинами несоблюдения терапии служили забывчивость и плохое понимание важности приема препаратов [23, 24].

В результате регрессионного анализа были определены факторы, влияющие на приверженность к ФТ амбулаторно-

го этапа реабилитации, а именно: наличие высшего образования, места работы, проживание в городе, состояние в браке, наличие в предоперационном периоде стенокардии, процедуры реваскуляризации, СД, приверженность к лекарственной терапии (ингибиторы АПФ/БРА, бета-адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота), более высокого КЖ. Таким образом, показано, что вероятность продолжения пациентом амбулаторных тренировок снижается при повышении значения комплексного интегрального показателя и шкалы КЖ ВР и снижении показателей шкал КЖ (GH и RP).

Представленные данные отражают необходимость подготовки пациента к оперативному вмешательству еще с предоперационного этапа, которая заключается в информированности пациента и его обучении, мотивировании пациента к выполнению необходимых рекомендаций в послеоперационном периоде, психологической поддержке.

Заключение

Таким образом, предлагаемые амбулаторные 3-месячные программы физической реабилитации обеспечивают повышение эффективности коронарного шунтирования, что проявляется повышением приверженности к изменению факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, повышением толерантности к физическим нагрузкам, оптимизацией психологического статуса, качества жизни, приверженности к лекарственной терапии. Однако, несмотря на предлагаемые альтернативные 3-месячные программы физической реабилитации в домашних условиях, направленные на повышение приверженности к терапии, уровень приверженности к физическим амбулаторным тренировкам у пациентов сохранился недостаточно высоким, что требует дальнейшей работы по улучшению методов контроля и мотивирования пациентов к физической реабилитации, психологической поддержке пациентов, причем с предоперационного этапа.

Ограничения исследования

Небольшая выборка пациентов, ограничение в участии в программе реабилитации из-за мест проживания, ограничение продолжительности контролируемых физических тренировок 3 мес.

Финансирование

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.07.2021

1. Thomas RJ, Balady G, Banka G, Beckie TM, Chiu J, Gokak S et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(16):1814–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.004
2. Bokeria L.A., Aronov D.M. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatics*. 2016;7(3–4):5–71. [Russian: Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016;7(3–4):5–71]. DOI: 10.26442/CS45210
3. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;zwab007. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab007
4. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(5):460–95. DOI: 10.1177/2047487320913379
5. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.044
6. Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao C-S et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *European Heart Journal*. 2008;29(24):3052–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn478
7. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(6):636–48. DOI: 10.1177/2047487315569401
8. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(8):824–35. DOI: 10.1177/2047487318825350
9. Pereverzeva K.G., Seleznev S.V., Vorobiev A.N., Moseichuk K.A., Lukyanov M.M., Lukina Yu.V. Adherence to the treatment of patients with ischemic heart disease according to the register of cardiovascular diseases (RECVAZA). *Science of young (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(1):14–21. [Russian: Переверзева К.Г., Селезнев С.В., Воробьев А.Н., Мосейчук К.А., Лукьянов М.М., Лукина Ю.В. Приверженность к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА). *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(1):14–21]. DOI: 10.23888/HMJ2017114-21
10. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Martsevich S.Yu. Compliance to clinician prescriptions in ischemic heart disease patients (by the data from outpatient registry PROFILE). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(3):14–9. [Russian: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Марцевич С.Ю. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(3):14–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-14-19
11. Dempster M, Donnelly M. A Comparative Analysis of the SF-12 and the SF-36 among Ischaemic Heart Disease Patients. *Journal of Health Psychology*. 2001;6(6):707–11. DOI: 10.1177/135910530100600608
12. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961;4(6):561–71. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
13. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1982;14(5):377–81. PMID: 7154893
14. Pomeshkina S.A., Loktionova E.B., Arkhipova NV, Barbarash O.L. Efficacy of Home-Based Exercise Training and Adherence to Therapy in Patients after Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiologiya*. 2017;57(1):23–9. [Russian: Помешкина С.А., Локтионова Е.Б., Архипова Н.В., Барбараш О.Л. Эффективность домашних физических тренировок и приверженность к лечению у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиология*. 2017;57(1):23–29. PMID: 28290830]
15. Pomeshkina S.A., Loktionova E.B., Kasparov E.V., Bezzubova V.A., Shibanova I.A., Barbarash O.L. Comparative analysis of efficiency of supervised and home-based physical trainings in the outpatient cardiac rehabilitation program in patients after coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(2):40–9. [Russian: Помешкина С.А., Локтионова Е.Б., Каспаров Э.В., Беззубова В.А., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ эффективности контролируемых и домашних физических тренировок амбулаторного этапа реабилитации после коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(2):40–49]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-40-49
16. Bravo-Escobar R, González-Represas A, Gómez-González AM, Montiel-Trujillo A, Aguilar-Jimenez R, Carrasco-Ruiz R et al. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: A randomised, controlled clinical trial. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):66. DOI: 10.1186/s12872-017-0499-0
17. Bubnova M.G., Aronov D.M., Krasnitskiy V.B., Iseliani D.G., Novikova N.K., Ridzinskaya E.M. Home exercise training program after acute coronary syndrome and/or endovascular intervention on coronary arteries: effectiveness and motivation of patients. *Therapeutic Archive*. 2014;86(1):23–32. [Russian: Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Иоселиани Д.Г., Новикова Н.К., Родзинская Е.М. Программа домашних физических тренировок после острого коронарного синдрома и/или эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях: эффективность и проблема мотивации больных. *Терапевтический архив*. 2014; 86(1):23–32. PMID: 24754065]
18. Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V., Ivanova G.E. Issues of Compliance with Drug Treatment in Medical Rehabilitation. *Doctor.Ru*. 2017;11(140):19–26. [Russian: Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Проблемы приверженности лекарственной терапии в медицинской реабилитации. *Доктор.Ру*. 2017;11(140):19–26]
19. Ali MA, Yasir J, Sherwani RN, Fareed M, Arshad F, Abid F et al. Frequency and predictors of non-adherence to lifestyle modifications and medications after coronary artery bypass grafting: A cross-sectional study. *Indian Heart Journal*. 2017;69(4):469–73. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.05.017
20. Pinto R, Angarten V, Santos V, Melo X, Santa-Clara H. The effect of an expanded long-term periodization exercise training on physical fitness in patients with coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):208. DOI: 10.1186/s13063-019-3292-9
21. Beatty AL, Truong M, Schopfer DW, Shen H, Bachmann JM, Wholley MA. Geographic Variation in Cardiac Rehabilitation Participation in Medicare and Veterans Affairs Populations: Opportunity for Improvement. *Circulation*. 2018;137(18):1899–908. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029471
22. Nair VV, Nair JTK, Das S, Singh KK, Kathayanat JT, Radhakrishnan R et al. Lifestyle practices, health problems, and quality of life after coronary artery bypass grafting. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;34(4):476–82. DOI: 10.1007/s12055-018-0671-x
23. Hussain S, Jamal SZ, Qadir F. Medication Adherence In Post Myocardial Infarction Patients. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2018;30(4):552–7. PMID: 30632336
24. Højskov IE, Thygesen LC, Moons P, Egerod I, Olsen PS, Berg SK. The challenge of non-adherence to early rehabilitation after coronary artery bypass surgery: Secondary results from the SheppHeartCABG trial. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2020;19(3):238–47. DOI: 10.1177/1474515119883454

Akif Serhat Balcioğlu, Ekrem Aksu, Ahmet Çağrı Aykan

Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Kahramanmaraş, Turkey

TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX IS RELATED WITH CARDIAC AUTONOMIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

<i>Aim</i>	Cardiac autonomic dysfunction is encountered in approximately 25% of patients with metabolic syndrome (MetS). 24 hr Holter-ECG based heart rate variability (HRV) and heart rate turbulence (HRT) parameters are used to evaluate cardiac autonomic function. We aimed to investigate the relationship between a novel insulin resistance marker, triglyceride glucose (TyG) index and cardiac autonomic dysfunction in patients with MetS.
<i>Material and methods</i>	We examined a total of 400 non-diabetic subjects, 136 with MetS and 264 without MetS. All underwent TyG index calculations, and 24 hr Holter-ECG recordings for the measurement of HRV and HRT parameters.
<i>Results</i>	HRV and HRT parameters were lower or higher in patients with MetS than in subjects without MetS, indicating cardiac autonomic dysfunction. We observed significant correlations between TyG index and measures of cardiac autonomic function. Multiple linear regression analysis showed that the TyG index was an independent predictor of almost all HRV and HRT parameters.
<i>Conclusion</i>	This study demonstrates the independent relationship between cardiac autonomic dysfunction and the TyG index, a novel marker of insulin resistance in non-diabetic patients with MetS.
<i>Keywords</i>	Autonomic dysfunction; insulin resistance; triglyceride glucose index
<i>For citations</i>	Akif Serhat Balcioğlu, Ekrem Aksu, Ahmet Çağrı Aykan. Triglyceride glucose index is related with cardiac autonomic dysfunction in patients with metabolic syndrome. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(6):45–50. [Russian: Акиф Серхат Балджиоглу, Экрем Аксу, Ахмет Чагры Айкан. Связь индекса триглицеридов и глюкозы с вегетативной дисфункцией сердца у больных с метаболическим синдромом. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):45–50]
<i>Corresponding author</i>	Akif Serhat Balcioğlu. E-mail: serhatbalcioglu@gmail.com

Introduction

Cardiac autonomic dysfunction is a major chronic complication of diabetes mellitus [1]. However, it has been reported to be significantly present in patients with prediabetes and metabolic syndrome (MetS), with a prevalence of 11% and 24%, respectively [2]. Cardiac autonomic dysfunction is caused by impairment of the autonomic nerve fibers regulating heart rate (HR), myocardial contractility, cardiac electrophysiological function, and vasoconstriction and vasodilatation [3]. Impaired cardiac autonomic function increases morbidity and cardiovascular mortality by leading to potentially life-threatening conditions, such as silent myocardial ischemia and infarction, arrhythmias, orthostatic hypotension, cardiomyopathy, and perioperative cardiovascular instability [3, 4].

MetS, also known as insulin resistance syndrome, is a combination of disorders, including central obesity, impaired fasting plasma glucose (FPG), atherogenic dyslipidemia, and high blood pressure (BP) [5]. The triglyceride glucose (TyG) index is a new marker that has been shown to have a high sensitivity and specificity in identifying insulin resistance [6]. TyG has been described as a biochemical surrogate of insulin resistance, and it has been found to be superior to “homeostatic model assessment for insulin resistance” (HOMA-IR) for predicting MetS [7].

The 24 hr Holter-ECG parameters of HR variability (HRV) and HR turbulence (HRT) are useful for assessing cardiac autonomic function [8, 9]. The most used methods for the diagnosis of cardiac autonomic dysfunction are based on examination of HRV, which is the physiological variation in the time interval between heartbeats [8]. HRT is a reliable indicator of baroreceptor sensitivity following an episode of isolated premature ventricular beats (PVBs) [9]. A decrease in HRV is known to be the first finding of reduced cardiac autonomic function [10]. Similarly, HRT analysis has been found to be useful for early diagnosis of cardiac autonomic neuropathy [11].

In this study we investigated the relationship between the TyG index and cardiac autonomic dysfunction using both HRV and HRT parameters in patients with and without MetS.

Material and Methods

This study was conducted between August, 2021 and January, 2022 and examined about 800 subjects. The study was designed and performed in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and was approved by the local clinical research ethics committee (2021/26; Decision no: 06). All subjects gave informed consent prior to enrollment.

Exclusion criteria were: diabetes, obstructive coronary artery disease, heart failure or having signs and symptoms of heart failure, cardiomyopathies, moderate or severe valvular heart disease, hyper/hypothyroidism, use of any anti-arrhythmic drugs that may affect HRV and HRT indices (including beta blockers, verapamil and diltiazem), absence of sinus rhythm, or any PVBs on 24 hr Holter-ECG recordings. Considering these exclusion criteria, the remaining 400 patients were divided into two groups based on the presence of MetS as defined in the revised Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program [5]. Accordingly, 164 patients who met the MetS criteria formed the MetS group, and 236 subjects who did not formed the control group.

TyG index

FPG and lipid profile were determined from venous blood samples taken after at least 8 hrs of night-time fasting. The TyG index was calculated according to the formula:

$$\text{TyG index} = \ln [\text{fasting triglycerides (mg/dl)} \times \text{FPG (mg/dl)} / 2] [6].$$

Holter-ECG measurements

For 24 hr Holter-ECG recordings, 3-channel digital recorders were used (CardioDay 2.5 Holter-ECG, GE Healthcare, USA). In addition to the drugs specified in the exclusion criteria, it was ensured that drugs such as anesthetics, sedatives, and analgesics that could affect HRV and HRT parameters were not used for 1 wk before Holter-ECG recording. The recordings were required to be at least 22 hrs in duration and to be of sufficient quality to permit evaluations to be made appropriately. These recordings were evaluated by a reviewer who had no knowledge of the subjects' data. Before the HRV and HRT analyses, the entire recording was checked for PVBs.

HRV, defined as physiological cyclic fluctuations in the time interval between consecutive heartbeats, includes the following parameters: the standard deviation (SD) of the normal-to-normal (NN) interval (SDNN), the SD of the average NN interval (SDANN) calculated over 5-min periods, the mean of the 5-min SD of the NN interval (SDNN index) calculated over 24 hrs, the square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD), and the division of the number of interval differences of successive NN intervals of more than 50 ms by the total number of NN intervals (pNN50) [8]. The mean RR interval was also calculated.

HRT is a baroreflex-mediated biphasic reaction of HR in response to PVBs. Turbulence onset (TO), which is a measure of the expected normal early sinus acceleration after a PVB, and the turbulence slope (TS), which is a measure of late sinus deceleration after a PVB, constitute

the two components of HRT. TO values less than 0% and TS values greater than 2.5 ms/RR are considered normal. Another HRT parameter, HRT category (HRTc), was calculated to determine if the TO and TS values were normal. If both TO and TS values are normal, it means that HRTc is 0. If both TO and TS are abnormal, it means that HRTc is 2. If HRTc is 1, this means either TO or TS is abnormal [9]. All evaluations and measurements were made in accordance with the standards set by the Task Force of the European Society of Cardiology and by the North American Society of Pacing and Electrophysiology [8, 9].

Statistical analysis

Statistical calculations were performed with SPSS for Windows, version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov Smirnov test was used to determine if continuous variables were normally distributed. Categorical variables are presented as the number of cases with percentages, and continuous variables are presented as mean $\pm$ SD, if normally distributed, or as median (25/75% interquartile ranges), if not normally distributed. The chi-square test was used for inter-group comparisons. Comparison of continuous variables was made with either the student's t test or the Mann-Whitney U test according to their distribution characteristics. Likewise, correlation analysis between Holter-ECG parameters and the TyG index was performed with the Pearson or Spearman's tests. The best predictor (s) affecting HRV and HRT parameters were evaluated using multiple linear regression analysis after adjusting for all possible confounding factors. Standardized coefficient of regression and levels of significance for each independent variable were calculated. All tests of significance were two-tailed. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Study population

The clinical, laboratory, and echocardiographic findings are shown in Table 1. Body mass index, waist circumference, number of patients with hypertension, systolic BP, diastolic BP, and left ventricular wall thickness were significantly higher in patients with MetS. As expected, FPG, HbA1c, total cholesterol and triglyceride values were higher in the MetS group, while HDL cholesterol was lower.

24 hr Holter-ECG findings

Data obtained from the Holter-ECG recordings are presented in Table 2. There were no differences between recording times, mean RR intervals and mean HRs in both groups. SDNN, SDNN index, SDANN, RMSSD, pNN50 and TS values were lower in the MetS group. Lower values of these parameters indicate a higher possibility of cardiac

Table 1. Baseline characteristics, echocardiographic and laboratory findings

Variable	MetS group (n=164)	Control group (n=236)	p-value
Age, yrs	58 (48/69)	55 (44/68)	0.123
Gender, male/female	70/94 (42.7/57.3)	116/120 (49.2/50.8)	0.202
Currently smoking	44 (26.8)	55 (23.3)	0.422
Hypertension	65 (39.6)	68 (28.8)	0.024
Body mass index, kg/m ²	30.9 (27.2/33.4)	27.7 (25.3/30.3)	<0.001
Waist circumference, cm	96 (89/103.8)	91 (83/98)	<0.001
Fasting plasma glucose, mg/dl	109 (100/143.2)	94 (86.2/108)	<0.001
Total cholesterol, mg/dl	201 (171/229)	188 (156/221)	0.043
HDL cholesterol, mg/dl	42 (37/46.7)	48 (42/55)	<0.001
LDL cholesterol, mg/dl	122 (97/147)	115 (94/146)	0.320
Triglycerides, mg/dl	166 (118/208)	104 (79/134)	<0.001
HbA1c, %	5.9 (5.7/6.2)	5.4 (5/5.9)	<0.001
Triglyceride glucose index	9.138±0.543	8.561±0.474	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	130 (120/140)	120 (110/130)	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	80 (70/85)	75 (70/80)	<0.001
LV ejection fraction, %	65 (60.2/67)	65 (60/67)	0.195
Interventricular septum thickness, mm	11.3±1.74	10.9±1.83	0.024
LV posterior wall thickness, mm	10.6±1.55	10.1±1.70	0.009
Left atrial diameter, mm	35 (32/38)	34.5 (31/38)	0.087

Data are number (%), mean±SD, or as median (25/75% interquartile range). HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LV, left ventricular; MetS, metabolic syndrome.

autonomic dysfunction. TO was higher in patients with MetS. This is associated with a higher probability of cardiac autonomic impairment. While HRTc 0 subjects were mostly in the control group, the frequency of HRTc 2 was about 5 times higher in the MetS group (Table 2).

Correlation analysis

Correlations between the TyG index and HRV/HRT parameters are presented in Table 3. There were significant correlations only in the MetS group.

Multiple linear regression analysis

Table 4 presents independent variables of parameters indicating HRV and HRT. After multiple linear regression analysis, age, FPG and TyG index were found to be independent predictors of almost all HRV and HRT parameters. Age was an independent predictor of SDNN, SDNN index, SDANN, TO and TS. TyG index had also independent associations for the same parameters except for

Table 2. Comparisons of 24 hr Holter-ECG findings, HR variability, and HR turbulence

Variables	MetS group (n=164)	Control group (n=236)	p-value
Recording duration, hrs	23.19 (22.58/23.57)	23.16 (22.50/23.56)	0.465
Mean RR interval, ms	773 (724/881.6)	797.1 (729/893.3)	0.389
Mean HR, bpm	75.4±10.8	74.7±10.7	0.490
HR variability parameters			
SDNN, ms	105 (80.25/131.75)	119.5 (98/150.75)	<0.001
SDNN index, ms	42 (32/53)	49 (40/60.75)	<0.001
SDANN, ms	96 (71.5/117.75)	107 (87.25/136)	<0.001
RMSSD, ms	21.5 (15.25/30)	27 (20/36.75)	<0.001
pNN50, %	3.01 (1/9)	5.7 (2/11)	0.002
HR turbulence parameters			
Turbulence onset, %	-0.002 (-1.550/0.993)	-1.212 (-3.312/-0.004)	<0.001
Turbulence slope, ms/RR	3.24 (1.76/6.20)	6.57 (3.52/13)	<0.001
HR turbulence category			
0	67 (40.9)	168 (71.2)	<0.001
1	51 (31.1)	55 (23.3)	0.082
2	46 (28)	13 (5.5)	<0.001

Data are number (%), mean±SD, or as median (25/75% interquartile range). MetS, metabolic syndrome; pNN50, the proportion of adjacent RR intervals differing by >50 ms in the 24 hr recording; RMSSD, the square root of the mean squared differences of successive NN intervals; SDANN, the SD of the average NN intervals calculated over a 5-min period for the entire recording; SDNN, the SD of all NN intervals; SDNN index, the mean of the deviation of the 5-min NN intervals for the entire recording.

Table 3. Correlation coefficients between triglyceride glucose index and parameters of HR variability and HR turbulence

HR variability parameters	MetS group (n=164)		Control group (n=236)	
	r	p-value	r	p-value
SDNN, ms	-0.315	<0.001	-0.081	0.213
SDNN index, ms	-0.298	<0.001	-0.062	0.345
SDANN, ms	-0.285	<0.001	-0.101	0.122
RMSSD, ms	-0.263	<0.001	-0.085	0.191
pNN50, %	-0.160	0.040	-0.099	0.128
HR turbulence parameters				
Turbulence onset, %	0.204	0.009	0.015	0.817
Turbulence slope, ms/RR	-0.252	0.001	-0.120	0.066
HR turbulence category	0.365	<0.001	0.006	0.922

MetS, metabolic syndrome; pNN50, the proportion of adjacent RR intervals differing by >50 ms in the 24 hr recording; RMSSD, the square root of the mean squared differences of successive NN intervals; SDANN, the standard deviation of the average NN intervals calculated over 5-min period of the entire recording; SDNN, the standard deviation of all NN intervals; SDNN index, the mean of the deviation of the 5-min NN intervals over the entire recording.

Table 4. Results of multiple linear regression analysis for determining the best predictors affecting parameters of HR variability and HR turbulence in patients with metabolic syndrome

Variables	SDNN	SDNN index	SDANN	RMSDD	pNN50	TO	TS
Age							
Beta (standardized)	-0.266	-0.242	-0.271	–	–	0.228	-0.335
p-value	<0.001	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001
Triglycerid glucose index							
Beta (standardized)	-0.188	-0.175	-0.163	–	–	–	-0.153
p-value	<0.001	0.002	0.003				0.004
Fasting plasma glucose							
Beta (standardized)	-0.125	-0.119	-0.135	-0.221	-0.214	0.257	-0.187
p-value	0.023	0.035	0.014	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Constant							
Unstandardized B	275.152	111.700	252.220	38.026	12.663	-5.568	38.753
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Adjusted R ²	0.150	0.125	0.144	0.046	0.043	0.120	0.208

pNN50, the proportion of adjacent RR intervals differing by >50 ms in the 24 hr recording;

RMSDD, the square root of the mean squared differences of successive NN intervals; SDANN, the SD of the average NN intervals calculated over 5-min period of the entire recording; SDNN, the SD of all NN intervals; SDNN index, the mean of the deviation of the 5-min NN intervals over the entire recording; TO, turbulence onset; TS, turbulence slope.

TO. FPG was an independent determinant of all examined HRV and HRT parameters (Table 4).

Discussion

We examined whether TyG index is associated with cardiac autonomic dysfunction, using HRV and HRT parameters obtained from 24 hr Holter-ECG recordings, in patients with versus without MetS. Our main findings are as follows:

- 1) While the time-domain HRV parameters and the TS component of HRT were lower in patients with MetS, the TO component of HRT and HRTc were higher, indicating an association between cardiac autonomic dysfunction and MetS;
- 2) Patients with MetS had higher TyG index values than those without MetS;
- 3) TyG index values were negatively correlated with SDNN, SDNN index, SDANN, RMSSD, pNN50 and TS, and positively correlated with TO and HRTc. These correlations were present only in the MetS group;
- 4) Age, TyG index and FPG were significant independent predictors of the impairment on almost all impaired HRV and HRT parameters.

The new insight gained in this study is that higher TyG index values may be a potential predictor of cardiac autonomic dysfunction in patients with MetS.

MetS, with insulin resistance at the center of its pathophysiology, consists of a complex set of risk factors, such as impaired FPG and atherogenic dyslipidemia including increased triglycerides [5]. It has been shown that the TyG index, which is a product of plasma triglyceride and FPG levels, is a useful biomarker for determining insulin resistance [6]. To date, HOMA-IR is the most widely used index of insulin resistance, but

the TyG index has been proposed as a reliable alternative marker. Recently, Son et al. showed that the TyG index was superior to HOMA-IR in predicting MetS, and they found 8.718 to be a cut-off point for predicting the prevalence of MetS [7]. In the current study, the mean/median values of the TyG index were 9.138/9.158 for the MetS group and 8.561/8.513 for the control group. The values were higher and lower, respectively, than the cutoff value of above mentioned study.

Previous studies have shown a relationship between insulin resistance and altered cardiac autonomic function in patients with MetS [12, 13]. Although the link between insulin resistance and the mechanisms causing cardiac autonomic impairment is complex, mitochondrial dysfunction has been stated as the leading factor [3]. Increased mitochondrial production of free radicals due to hyperglycemia-induced oxidative stress and to many other factors damages the autonomic nerve fibers innervating the heart and blood vessels [3]. The first sign of impaired cardiac autonomic function is a decrease in HRV, which is apparent at the subclinical stage [10]. Reduced HRV can be evaluated with a series of simple clinical tests called cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs) or more easily with digital 24 hr Holter-ECG [3]. Studies comparing Holter-based analysis and CARTs have found a high correlation between both techniques [14]. In our study, Holter-based HRV and HRT parameters were found significantly lower or higher, respectively, in the MetS group than in the control group, indicating cardiac autonomic dysfunction. We observed that the values of RMSSD and pNN50, which mainly assess parasympathetic function, and SDNN and its derivatives, which reflect both parasympathetic and sympathetic function [3], decreased in patients with MetS. More exciting, however, is that our study

revealed the association of these Holter-based parameters with the TyG index in patients with MetS. Previously, the relationship between TyG index and cardiac autonomic neuropathy had been demonstrated in type 2 diabetic patients [15]. In contrast, we showed that the TyG index is an independent risk factor for cardiac autonomic dysfunction in non-diabetic patients with MetS. Similarly, in an ancillary study of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Poon et al. showed an inverse relationship between insulin resistance and cardiac autonomic function in older subjects (average age 78 yrs) without diabetes by using 48-hr ambulatory ECG [16]. In that study, the TyG index quartiles from first to fourth were equal to (7.25, 8.24), (8.25, 8.54), (8.55, 8.81) and (8.82, 9.93), respectively. Although subjects were not grouped according to the presence of MetS, they found that higher TyG index values (i.e., quartile 4 vs quartile 1) were associated with lower HRV values [16]. This is consistent with our findings. Since it was already known that aging itself impairs cardiac autonomic functions [17] it was valuable to demonstrate the relationship between TyG index and cardiac autonomic dysfunction in the younger population included in our study.

HRT parameters, TO and TS, have been previously shown to be adversely affected in non-diabetic patients with MetS [18]. Our findings are consistent with the results of previous studies, and they show the relationship between HRT parameters and insulin resistance. Since neuropathy affects the longest nerve fibers first, the first manifestations of cardiac autonomic dysfunction are those associated with vagus nerve damage [3]. Because TO and TS are significantly vagal dependent, they may become abnormal from early phases of the autonomic impairment [19]. We found higher TO and HRTc values and lower TS values in patients with MetS, and these values were independently correlated with the TyG index in which higher values may indicate cardiac autonomic dysfunction from the early stages of the disorder.

Cardiac autonomic dysfunction is an important public health problem, as it causes silent myocardial ischemia and infarction, arrhythmias, orthostatic hypotension, cardiomyopathy, and perioperative cardiovascular instability, resulting in increased morbidity and mortality [3, 4]. Considering that the MetS is often a prediabetic state, this

and similar previous studies have shown that cardiac autonomic dysfunction is a condition directly related to insulin resistance and is present even before the onset of overt diabetes [16]. Since insulin resistance is a modifiable risk factor and can be improved with lifestyle-based and medical interventions [20, 21], it could be an important target for primary prevention of cardiac autonomic neuropathies. Accordingly, TyG index, a novel marker of insulin resistance, may be used both for screening and for early diagnosis of cardiac autonomic dysfunction.

Study limitations

The fact that CARTs were not performed to diagnose cardiac autonomic neuropathy can be considered a major limitation of this study. However, the correlation between CARTs and Holter-based tests is quite strong [14]. Another limitation was the use of only time-domain analyzes of the Holter-based HRV tests, but many time and frequency domain variables obtained during the 24 hr period were found to be highly correlated with each other [8]. In addition, we could not provide a cutoff TyG index value to predict the presence of this disorder in patients with MetS. The reason for this is that cardiac autonomic dysfunction could not be determined as a categorical value, that is, either present or absent, as we did not use CARTs. Future studies that overcome these limitations will increase the power of the TyG index in recognizing cardiac autonomic dysfunction in patients with MetS.

Conclusion

This study demonstrated an independent relationship between impaired cardiac autonomic function and the TyG index, an easily accessible, inexpensive, and sensitive marker of insulin resistance. Accordingly, higher TyG index values may be a potential predictor of cardiac autonomic dysfunction in non-diabetic patients with MetS.

Funding

No funding source supported this study.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 15/02/2022

REFERENCES

- Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2019;43(1):3–30. DOI: 10.4093/dmj.2018.0259
- Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Therapy*. 2019;10(6):1995–2021. DOI: 10.1007/s13300-019-00693-0
- Balcioglu AS, Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):80–91. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.80
- Tatarchenko I.P., Zaitseva A.V., Molokova E.A. Silent Myocardial Ischemia as a Result of Cardiac Autonomic Neuropathy. *Kardiologiya*. 2019;59(5):13–7. [Russian: Татарченко И.П., Зайцева А.В., Молокова Е.А. Безболевая ишемия миокарда как следствие автономной

- кардиальной нейропатии. Кардиология. 2019;59(5):13-7]. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.2639
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
6. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinología y Nutrición*. 2014;61(10):533-40. DOI: 10.1016/j.endonu.2014.06.009
7. Son D-H, Lee HS, Lee Y-J, Lee J-H, Han J-H. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2022;32(3):596-604. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.11.017
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*. 1996;17(3):354-81. PMID: 8737210
9. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeyer H, Cygankiewicz I et al. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(17):1353-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.041
10. Metelka R. Heart rate variability - current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomedical Papers*. 2014;158(3):327-38. DOI: 10.5507/bp.2014.025
11. Lin K, Wei L, Huang Z, Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine*. 2017;96(45):e8296. DOI: 10.1097/MD.00000000000008296
12. Carvalho LP, Di Thommazo-Luporini L, Mendes RG, Cabiddu R, Ricci PA, Basso-Vanelli RP et al. Metabolic syndrome impact on cardiac autonomic modulation and exercise capacity in obese adults. *Autonomic Neuroscience*. 2018;213:43-50. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.05.008
13. Chang C-J, Yang Y-C, Lu F-H, Lin T-S, Chen J-J, Yeh T-L et al. Altered Cardiac Autonomic Function May Precede Insulin Resistance in Metabolic Syndrome. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(5):432-8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.07.031
14. Howorka K, Pumpria J, Schabmann A. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1998;69(2-3):164-72. DOI: 10.1016/S0165-1838(98)00015-0
15. Akbar Md, Bhandari U, Habib A, Ahmad R. Potential Association of Triglyceride Glucose Index with Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2017;32(7):1131-8. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.7.1131
16. Poon AK, Whitsel EA, Heiss G, Soliman EZ, Wagenknecht LE, Suzuki T et al. Insulin resistance and reduced cardiac autonomic function in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):217. DOI: 10.1186/s12872-020-01496-z
17. Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JLM, Reis FP, da Cunha Oliveira CC, Sousa ACS. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016;63:1-8. DOI: 10.1016/j.archger.2015.11.011
18. Erdem A, Uenishi M, Küçükdemir Z, Matsumoto K, Kato R, Hara M et al. The effect of metabolic syndrome on heart rate turbulence in non-diabetic patients. *Cardiology Journal*. 2012;19(5):507-12. DOI: 10.5603/cj.2012.0092
19. Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41. DOI: 10.2337/dc09-1294
20. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Goulding A, Chisholm A, Wilson N et al. Intensive Lifestyle Changes Are Necessary to Improve Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*. 2002;25(3):445-52. DOI: 10.2337/diacare.25.3.445
21. He L. Metformin and Systemic Metabolism. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2020;41(11):868-81. DOI: 10.1016/j.tips.2020.09.001

Mehmet Ozgeyik, Ozge Turgay Yildirim, Mufide Okay Ozgeyik, Selim Yildirim
City Hospital, Eskisehir, Turkey

CLINICAL USABILITY OF MORNING SURGE BLOOD PRESSURE FOR PREDICTING FUTURE HYPERTENSION IN A YOUNG POPULATION

<i>Objective</i>	Early diagnosis of hypertension (HT) is a critical issue for physicians. This study was conducted to determine if morning surge blood pressure (MSBP) could be used to predict future HT. The study also examined which demographic data in a regression model might help to detect future HT without any invasive procedure.
<i>Material and methods</i>	A young population between 18 and 40 yrs of age was included in the study. MSBP and demographic data were used to determine an optimal model for predicting future HT by using Bayesian information criteria and binary logistic regression.
<i>Results</i>	1321 patients with 24 hr ambulatory blood pressure monitoring were included in this study. The odds ratio of 10 units of increase in diastolic MSBP was 1.173511 in the model, which indicates that a 10 mmHg increase in diastolic MSBP increases the odds of future HT in the patient by 17.4%. The odds ratio of age was 1.096365, meaning that at each age above 18 yrs, the patients' odds of future HT rise by 9.6%. The odds ratios for gender (male) and previous HT were 1.656986 and 3.336759, respectively. The odds of future HT in males were 65% higher than for females, and a history of HT implies that the odds of future HT were higher by 230%.
<i>Conclusion</i>	Diastolic MSBP can be used to predict HT in young individuals. In addition, age, male gender, and previous HT add more predictive power to diastolic MSBP. This statistically significant, predictive model could be useful in lessening or preventing future HT.
<i>Keywords</i>	Hypertension; blood pressure; blood pressure monitoring; ambulatory
<i>For citations</i>	Mehmet Ozgeyik, Ozge Turgay Yildirim, Mufide Okay Ozgeyik, Selim Yildirim. Clinical usability of morning surge blood pressure for predicting future hypertension in a young population. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(6):51–56. [Russian: Мехмет Озгейик, Озге Тургай Йылдырым, Муфиде Окай Озгейик, Селим Йылдырым. Клиническое значение показателя утреннего скачка артериального давления для прогнозирования будущей артериальной гипертензии у молодых людей. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):51–56]
<i>Corresponding author</i>	Mehmet Ozgeyik. E-mail: mehmetozgeyik@hotmail.com

Introduction

Hypertension (HT) is one of the leading causes of cardiovascular events. Long-term exposure to HT further increases cardiovascular risks [1–3]. Early onset HT in the young population increases exposure to the disease's negative effects [4]. As a result, early diagnosis of HT is an important issue for physicians [5]. Morning surge blood pressure (MSBP) is a well-known condition that foretells cardiovascular events [6, 7]. Elevated values of MSBP are associated with mortality in elderly patients, however studies in the young population are limited in the literature [8–10]. Therefore, we aimed to investigate whether MSBP can be used to predict future HT in young people. In addition, we also aimed to determine what demographic data and which regression model may best help to detect future HT without any extraneous assay being performed in the out-patient clinic.

Material and methods

Study Population

This study was a retrospective cohort study. Inclusion criteria were patients aged between 18 and 40 yrs with

24hr ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). ABPM was performed to patients who claimed to have high blood pressure in their daily lives. Pregnancy, severe chronic systematic diseases (except diabetes mellitus), 3 missing consecutive values of ABPM, less than 70% correct calculation of blood pressures, and repeated blood pressure values at 5 min intervals were excluded. The patients' demographic data, ambulatory blood pressures, diabetes mellitus status, and blood variable data were also recorded.

Hypertension was determined according to the latest European Society of Cardiology Hypertension Guideline [11]. Diagnostic threshold for HT was $\geq 130/80$ mmHg over 24 hrs according to ABPM. The study population was grouped as Future HT and No Future HT. Future HT was defined as those who were diagnosed with HT after ABPM, those who started to take HT medication after ABPM, or those who had stable HT under treatment until ABPM and then received an increased dose of medication after ABPM. No Future HT was defined as those who were not diagnosed with HT after ABPM, those who did not start to take HT medication after ABPM, or those who had diagnosis of HT before ABPM and then did not change the dose and type of medication

after ABPM. Hypertension medication included angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, diuretics, or their combinations as was appropriate for the patients. The follow-up time was defined as the date of ABPM monitoring to the date of last contact to our medical center. The patients were followed up according to whether they had been diagnosed with HT and whether HT treatment had been started.

ABPM and MSBP

24 hr ABPM (Custo Screen 300, Custo Med, Ottobrunn, Germany) was performed on all patients. Blood pressure was measured at 30-min intervals between 06.00–22.00 hrs and at 1-hr interval between 22.00–06.00 hrs. Participants with 70% or more valid blood pressure values, >20 daytime measurements (with at least 2 valid readings per hr), and >7 night-time measurements (with at least 1 valid reading per hr) were included in the study. MSBP values were calculated for all systolic, diastolic, and mean blood pressure values. The MSBP value was calculated by subtracting the lowest blood pressure during sleep from the average of the 4 consecutive values just after awakening. Systolic MSBP (sMSBP), diastolic MSBP (dMSBP) and average MSBP (aMSBP) were obtained for all individuals aMSBP values were obtained from average BP values (Average BP = $2/3 \times \text{Diastolic BP} + 1/3 \times \text{Systolic BP}$).

Statistical analyses

The analyses were conducted using SPSS 22.0 (SPSS for Windows 22.0, Chicago, IL, USA) and R (R 4.0.2, Vienna, Austria) [12]. The data consisted of both categorical and continuous variables, which were split into two groups depending on whether the patient exhibited HT and whether the patient's already existing condition worsened after ABPM. Comparison of categorical variables between the groups was performed using the chi square (χ^2) test. The normality of the distribution of all continuous variables was evaluated with the Kolmogorov – Smirnov test and p value bigger than 0.05 was assumed as normal distribution. Normally distributed and non-normally distributed values were shown as mean $\pm$ standard deviation (SD) and median (range), respectively. If the continuous variables distributed normally, Independent Samples T-tests were used and if distributed non-normally, Mann-Whitney U tests were used for comparison.

Consequently, the two groups (Future HT and No Future HT) of aMSBP, dMSBP and sMSBP were compared using Independent Samples T tests. The abilities of the morning surge blood pressures (aMSBP, sMSBP, and dMSBP) to detect future HT were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. The optimal cut-off value was obtained from The Closest to (0, 1) Criteria (ER) in the

ROC curve analysis. ER was calculated as $((1 - \text{sensitivity})^2 + (1 - \text{specificity})^2)^{1/2}$.

Finally, binary logistic regression was employed to model future HT. Eight models were examined where various combinations of morning surge pressure measures were considered in each model. Additionally, age, male gender, and previous history of HT were considered as control variables in each model. Model (1), the first model, included all the MSBP variables, as well as the aforementioned extra control variables. Model (8), the last model, only contained age, gender and HT history.

These models were compared with the Bayesian Information Criterion (BIC) along with various measures of predictive performance. BIC evaluates how well a model fits to the data, or in other words it presents a scale that is useful for determining which model describes better the variation in the dependent variable. BIC is calculated as follows:

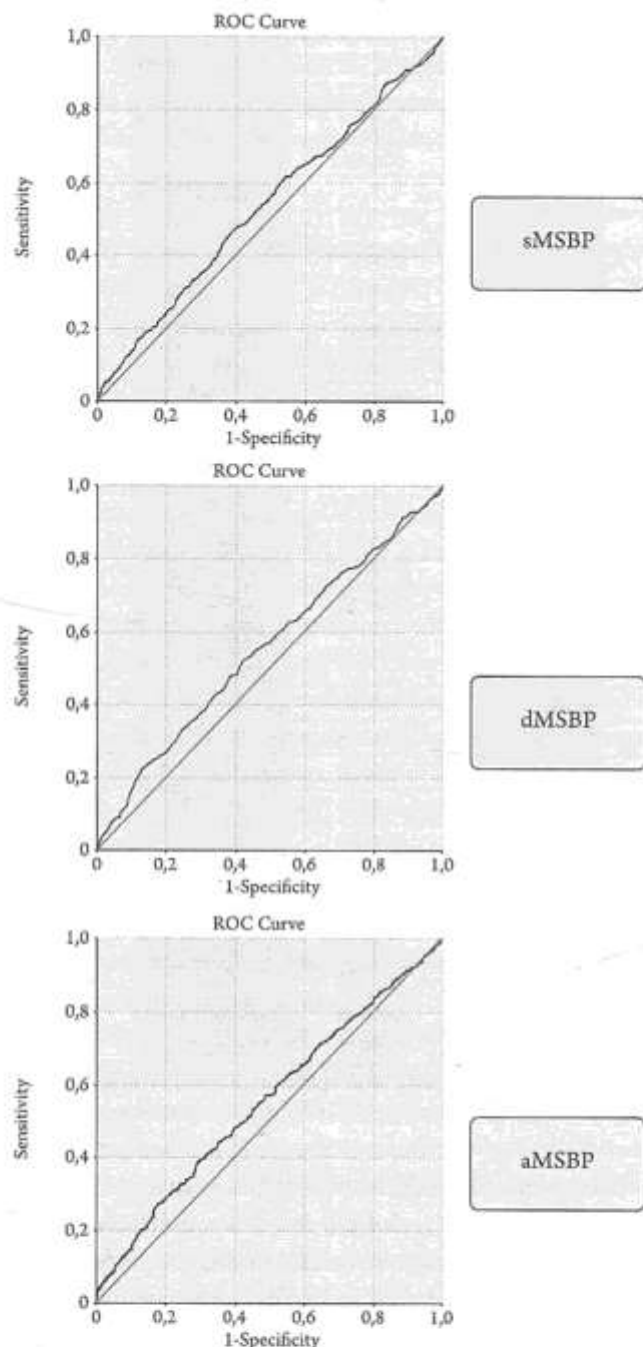
$$\text{BIC} = (-2 \times \text{LL}) + (\log(N) \times k).$$

Where $\log(N)$ has the base called the natural logarithm, LL is the log-likelihood of the model, N is the number of examples in the training dataset, and k is the number of parameters in the model. Among the models, the one with the smallest BIC fits the data best. Next the optimal cut-off value for each model was again obtained by the ER. Subsequently, this makes it possible to observe the predictive power of all models, given the optimal cut-off value.

There are many measures to specify the predictive performance of classification methods. The most popular are presented in the caret library of R [13]. We have presented accuracy, no information rate, prevalence, Kappa, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, detection rate, detection prevalence and balanced accuracy for the eight binary logistic models estimated.

Accuracy is the ratio of correct prediction to overall predictions. The no information rate is a similar measure, however instead of predicting every patient to be positive; the no information rate predicts that all patients belong to group with the most members. The Kappa statistic was initially introduced as a measure of inter-rater reliability, however in this context it measures how far the estimated model varies from a totally random system. In other words, Kappa shows how well the models' predictions match the actual groups to which the observations belong, while controlling for assigning groups randomly to a model. To summarize, we used BIC to identify which models fit the data better, and we used the predictive performance measures (accuracy, kappa, and no information rate) to determine which of the putative models best predicts, for the given optimal cut-off value, future HT. Also, the ROC curve of the preferred model is presented, so that the preferred model can be compared with the individual MSBP

Figure 1. ROC curve analyses of the morning surge blood pressures according to future hypertension



Parameters	Area	Asymptotic Significance	Cut-off	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Limit	Upper Limit
sMSBP	0.536	0.039	30.58	0.501	0.570
dMSBP	0.552	0.002	23.13	0.518	0.587
aMSBP	0.551	0.003	24.41	0.517	0.585

variables. Statistical significance was assumed as p value smaller than 0.05.

Results

1321 patients with 24 hrABPM were included in this study. 723 (54.7%) patients were female, and the median age

Table 1. Comparison of demographic and blood analysis data according to Future HT and No Future HT

Parameters	Future HT	No Future HT	p
Age (yrs)	36(19-40)	32(18-40)	<0.001
Cholesterol (mg/dl)	196.93±46.15	182.77±37.94	286
Hemoglobin (g/dl)	14.35±1.94	14.05±1.81	399
Creatinine (mg/dl)	0.78±0.13	0.77±0.13	295
Na ⁺ (meq/dl)	138.79±2.1	138.69±2.28	780
K ⁺ (meq/dl)	4.24±0.33	4.24±0.33	200
Gender (female)	255/538	468/783	<0.001
Prev. HT	91/538	55/783	<0.001
Diabetes mellitus	55/538	42/783	0.001
Follow-up time (days)	656.3±213.65	655.03±214.52	0.359

Data are mean (range), ratio, or mean±SD. HT, hypertension; Na, sodium; K, potassium; Prev. HT, previous hypertension.

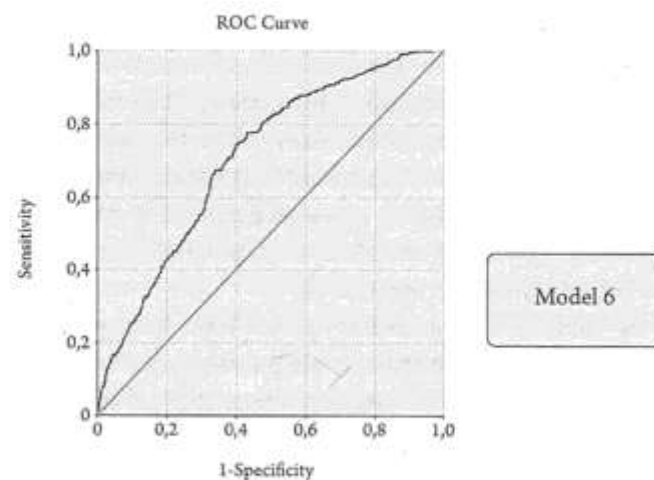
Table 2. Statistical analyses of morning surge blood pressures according to Future HT

Parameters	Future HT	No Future HT	p
sMSBP (mean±SD)	29.74±13.89	28.11±12.76	0.038
dMSBP (mean±SD)	23.19±10.49	21.41±9.51	0.002
aMSBP (mean±SD)	25.57±11.03	23.66±9.99	0.002

sMSBP, systolic morning surge blood pressure; dMSBP, diastolic morning surge blood pressure; aMSBP, average morning surge blood pressure.

was 32 (18-40) yrs. 97 (7.3%) patients were diagnosed with diabetes mellitus. Table 1 shows the demographic data, follow-up time, and blood analysis data grouped according to Future and No Future HT. sMSBP, dMSBP, and aMSBP values were compared according to Future or No Future HT, and their mean values differed significantly (Table 2).

Figure 2. ROC curve analysis of Model 6 (best model) according to future HT



Parameters	Area	Standard Error	Asymptotic Significance	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Model 6	0.707	0.015	<0.001	0.678	0.737

Table 3. Models (1-8) of the morning surge blood pressure and demographic variables according to binary logistic regression and Bayesian information criteria

Parameters	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
sMSBP	-0.025 (0.014)	-0.006 (0.008)	-0.021 (0.011)	- (-)	0.007 (0.005)	- (-)	- (-)	- (-)
dMSBP	-0.012 (0.024)	0.022* (0.01)	- (-)	0.012 (0.019)	- (-)	0.016* (0.006)	- (-)	- (-)
aMSBP	0.055 (0.035)	- (-)	0.038** (0.014)	0.004 (0.018)	- (-)	- (-)	0.015** (0.006)	- (-)
Age	0.092** (0.011)	0.092** (0.011)	0.092** (0.011)	0.092** (0.011)	0.093** (0.011)	0.092** (0.011)	0.092** (0.011)	0.093** (0.011)
Male	0.520** (0.13)	0.518** (0.130)	0.521** (0.130)	0.503** (0.129)	0.503** (0.129)	0.505** (0.129)	0.497** (0.129)	0.526** (0.128)
Prev HT	1.212** (0.188)	1.209** (0.188)	1.212** (0.188)	1.205** (0.188)	1.205** (0.188)	1.205** (0.188)	1.204** (0.188)	1.212** (0.188)
Constant	-4.519** (0.408)	-4.509** (0.407)	-4.529** (0.408)	-4.553** (0.407)	-4.390** (0.402)	-4.544** (0.405)	-4.549** (0.407)	-4.203** (0.378)
Obs.	1321	1321	1321	1321	1321	1321	1321	1321
LL	-735.009	-736.343	-735.149	-736.632	-738.819	-736.656	-736.835	-739.823
BIC	1520.320	1515.803	1513.415	1516.381	1513.570	1509.243	1509.601	1509.390
Optimal Cutoff	0.29890	0.30303	0.29547	0.30714	0.29762	0.30610	0.30319	0.31169
Accuracy	0.6571	0.6586	0.6518	0.6646	0.6412	0.6654	0.6556	0.6480
Prevalence	0.4625	0.4519	0.4739	0.4391	0.4784	0.4398	0.4489	0.4504
No Inf. Rate	0.5375	0.5481	0.5261	0.5609	0.5216	0.5602	0.5511	0.5496
Kappa	0.2936	0.2907	0.2891	0.2964	0.2701	0.2976	0.2827	0.2678
Sensitivity	0.4599	0.4606	0.4553	0.4664	0.4446	0.4672	0.4570	0.4487
Specificity	0.8268	0.8218	0.8288	0.8205	0.8215	0.8203	0.8173	0.8113
Pos. PredVal.	0.6955	0.6807	0.7054	0.6708	0.6955	0.6708	0.6708	0.6609
Neg. PredVal.	0.6401	0.6489	0.6281	0.6619	0.6172	0.6630	0.6489	0.6423
Det. Rate	0.2127	0.2082	0.2157	0.2051	0.2127	0.2051	0.2051	0.2021
Det. Prev.	0.3058	0.3058	0.3058	0.3058	0.3058	0.3058	0.3058	0.3058
Bal. Accuracy	0.6433	0.6412	0.6420	0.6434	0.6331	0.6439	0.6372	0.6300

* $p < 0.05$, and ** $p < 0.01$. sMSBP, systolic morning surge blood pressure; dMSBP, diastolic morning surge blood pressure; aMSBP, average morning surge blood pressure; Prev. HT, previous HT; Obs., number of patients; LL, log-likelihood of the model; BIC, Bayesian information criteria.

The success of predicting Future HT regarding the individual MSBP variables was compared with ROC curve analysis (Figure 1). The optimal cut-off values for the binary classifiers were 30.58 for sMSBP, 23.13 for dMSBP, and 24.41 mmHg for aMSBP. Area under the curve values were 0.536, 0.552 and 0.551 for sMSBP, dMSBP and aMSBP, respectively. All off ROC curve analyses were statistically significant ($p = 0.039$, $p = 0.002$ and $p = 0.003$ for sMSBP, dMSBP and aMSBP, respectively).

In Table 3, the estimates of the eight binary logistic regression and relevant statistics are presented. In these binary logistic regression models, eight combinations (all subsets) of MSBP variables were considered. Additionally, age, gender, and previous HT history were also included in each model. Following the model estimates, the number of observations, log likelihood, and BIC are presented. Next, the optimal cut-off values according to the ER are presented, followed by the prediction performance measures of the models depending on the presented cut-off value.

Model (6) fit the data better than the other seven competing models since BIC is lowest for this model. Furthermore, prediction measures also favor this model. Accuracy, sensitivity, negative predictive value and balanced accuracy are highest in model (6). Kappa also supports model (6) in the sense that model (6) is the furthest from a system assigning groups randomly. The only measures that do not favor model (6) are specificity and positive predictive value. Most of the predictive performance measures suggest model (6) as a better classifier. Furthermore, the ROC curve analysis of the model indicates that the area under the curve is 0.707 ($p < 0.001$), which is higher than previous ROC curve analyses of individual morning surge blood pressure indicators (Figure 2). In summary, there is convincing evidence that dMSBP predicts future HT. Additionally, age, gender and previous HT variables increase the predictive power when considered along with dMSBP.

The odds ratio of 10 units of increase in dMSBP was 1.173511 in model (6); which indicates that a 10 mmHg increase in diastolic MSBP increases the odds of future HT

in the patient by 17.4%. The odds ratio of age was 1.096365, meaning of each age above 18 the patients odds of future HT rise by 9.6%. The odds ratios for gender (male) and previous HT were 1.656986 and 3.336759, respectively. The odds of future HT in males are 65% higher than females and a history of HT implies an odds of deterioration, i.e., future HT, by 230%.

Discussion

This study was conducted to determine if which MSBP value (systolic, diastolic, or average) is better for detecting future HT in young people. In addition, we used some basic demographic data to obtain a usable regression model for predicting future HT in clinical practice. dMSBP is the stronger parameter among morning surge blood pressure variables for prediction of future HT. In addition, basic demographic data such as age, male gender, and previous HT strengthen the predictive strength of dMSBP.

Prediction of HT in the young population has always been a matter of interest, and physicians have conducted many studies of the subject up to the present time. Especially important, is the fact that non-invasive and easy accessible methods have been used to address this problem. Kähönen et al. found that an index of systemic vascular resistance predicts the incidence of HT in young patients [14]. Another study found that Body mass index (BMI) was associated with HT prediction in an early adulthood population [15]. The Framingham HT risk prediction model was applied to young populations in another study that found this model a useful tool for HT prediction [16]. Most HT prediction studies comprise metabolic parameters and vascular indices. As previously known, metabolic parameters such as higher weight, BMI, and waist circumference are associated with HT. In this study, we aimed to use more simple parameters like MSBP and demographic parameters to apply a rapid and easy HT prediction model to early adults.

ABPM is a valuable tool to detect HT and HT subtypes (e.g. white-coat, masked, nocturnal HT) in clinical practice [17]. ABPM should be preferred to office blood pressure monitoring for HT tracking from early adulthood to late adulthood [18]. ABPM studies were mainly designed to evaluate dipper/non-dipper and blood pressure variability parameters [18, 19]. MSBP parameter were mainly used for cardiovascular mortality prediction [20, 21]. However, no previous studies on MSBP for prediction of future HT have been found in the literature. Therefore, this study may add valuable information to the literature.

Hypertension is one of the most important chronic diseases that affect cardiovascular risk and events. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness reflect the state of the major vessels, and these are predictors of cardiovascular events [22–24]. It is also known that HT and these conditions accompany each other [25]. However, it is not clear whether HT causes these conditions or whether these conditions cause HT [25, 26]. In addition, MSBP was found to be associated with aortic stiffness and carotid intima-media thickness [27, 28]. In the

light of these data, prolonged exposure to high MSBP can cause aortic stiffness, which may explain the mechanism of the later development of HT. However, this issue is not clear, and more studies should be performed to explain this mechanism.

In this study, prediction of future HT was best modeled with dMSBP, age, male gender, and previous HT. All these parameters can be obtained easily in out-patient clinics. In this study, we aimed to evaluate our prediction of future HT with basic demographic data and MSBP. Ageing is one of the leading causes of HT. Inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction have cumulative, negative effects on the arterial vasculature and increase vascular resistance [29]. Although, our study population consisted of young adults, vascular ageing begins from birth. Male gender is a greater risk of developing HT. This is attributed to hormonal differences, and after female post-menopause, the risk is equalized [30]. Importantly, estrogens influence the vascular system by inducing vasodilatation, modulating the renin-angiotensin aldosterone system, inhibiting vascular remodeling processes, and the sympathetic system [31]. In the present study, the study population was under 40 yrs old, and most of the females were of reproductive age. This situation explains the gender differences found in our study.

In conclusion, HT is a disease that progresses insidiously and creates long term exposure to cardiovascular events. Therefore, it is important to make a diagnosis before HT progress. In the young population, early diagnosis of HT is a subject of interest. In the present study, we found that MSBP parameters (especially dMSBP) may be used for predicting HT in young people. In addition, age, male gender, and previous HT add more predictive power to dMSBP.

Limitations

Firstly, this was a retrospective study. In the future, prospective studies are needed to investigate this issue. Secondly, the mean follow-up time was approximately 2 yrs. This is a shorter time compared with other studies, so future studies should follow the patients much longer. Thirdly, our demographic data did not include weight, height, body mass index, waist circumference, and pregnancy status. All these parameters affect blood pressure, so they should be included in future studies. Another limitation was that the patients who had diagnosis of HT after ABPM were not grouped according to different HT medication therefore they were not studied with statistical analyses. Finally, considering the retrospective nature of this study, we could not control daily stressors during ABPM, so we could not standardize this situation.

Funding

There is no grant support for this study.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 03.11.2021

1. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ*. 2011;342:d643. DOI: 10.1136/bmj.d643
2. McCarron P, Smith GD, Okasha M, McEwen J. Blood pressure in young adulthood and mortality from cardiovascular disease. *Lancet* (London, England). 2000;355(9213):1430–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02146-2
3. McCarron P, Okasha M, McEwen J, Davey Smith G. Blood pressure in early life and cardiovascular disease mortality. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(5):610–1. DOI: 10.1001/archinte.162.5.610
4. Gray L, Lee I-M, Sesso HD, Batty GD. Blood Pressure in Early Adulthood, Hypertension in Middle Age, and Future Cardiovascular Disease Mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(23):2396–403. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.045
5. Matossian D. Pediatric Hypertension. *Pediatric Annals*. 2018;47(12):e499–503. DOI: 10.3928/19382359-20181119-01
6. Yilmaz S, Nar G, Til A, Kaftan A. Morning blood pressure surge and diastolic dysfunction in patients with masked hypertension. *Blood Pressure Monitoring*. 2020;25(3):121–5. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000440
7. Mahfouz RA, Goda M, Galal I, Ghareb MS. Association of morning blood pressure surge with carotid intima-media thickness and cardiac dysfunction in patients with cardiac syndrome-X. *Blood Pressure*. 2018;27(5):297–303. DOI: 10.1080/08037051.2018.1476056
8. Amici A, Cicconetti P, Sagrafoli C, Baratta A, Passador P, Pecci T et al. Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events. A 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2009;49(2):e105–9. DOI: 10.1016/j.archger.2008.10.003
9. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M et al. Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives: A Prospective Study. *Circulation*. 2003;107(10):1401–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000056521.67546.AA
10. Mokwatsi GG, Schutte AE, Mels CMC, Kruger R. Morning blood pressure surge in young black and white adults: The African-PREDICT Study. *Journal of Human Hypertension*. 2019;33(1):22–33. DOI: 10.1038/s41371-018-0089-3
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
12. R Core Team. R: The R Project for Statistical Computing. A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2020. [Internet] Available at: <https://www.r-project.org/>
13. R Core Team. caret: Classification and Regression Training version 6.0-30 from R-Forge. Misc functions for training and plotting classification and regression models. 2020. [Internet] Available at: <https://rdrr.io/rforge/caret/>
14. Kähönen E, Lyytikäinen L-P, Aatola H, Koivisto T, Haara A, Sipilä K et al. Systemic vascular resistance predicts the development of hypertension: the cardiovascular risk in young Finns study. *Blood Pressure*. 2020;29(6):362–9. DOI: 10.1080/08037051.2020.1783992
15. Fan H, Zhu Q, Medrano-Gracia P, Zhang X. Comparison of child adiposity indices in prediction of hypertension in early adulthood. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(12):1858–62. DOI: 10.1111/jch.13734
16. Carson AP, Lewis CE, Jacobs DR, Peralta CA, Steffen LM, Bower JK et al. Evaluating the Framingham Hypertension Risk Prediction Model in Young Adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Hypertension*. 2013;62(6):1015–20. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01539
17. Huang Q-F, Yang W-Y, Asayama K, Zhang Z-Y, Thijs L, Li Y et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. *Hypertension*. 2021;77(2):254–64. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14591
18. Li Z, Snieder H, Harshfield GA, Treiber FA, Wang X. A 15-year longitudinal study on ambulatory blood pressure tracking from childhood to early adulthood. *Hypertension Research*. 2009;32(5):404–10. DOI: 10.1038/hr.2009.32
19. Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory Blood Pressure Phenotypes and the Risk for Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2014;16(10):481. DOI: 10.1007/s11906-014-0481-5
20. Mokwatsi GG, Hoshida S, Kanegae H, Fujiwara T, Negishi K, Schutte AE et al. Direct Comparison of Home Versus Ambulatory Defined Nocturnal Hypertension for Predicting Cardiovascular Events: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) Study. *Hypertension*. 2020;76(2):554–61. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14344
21. Cardoso CRL, Salles GF. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2021;39(6):1177–87. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002775
22. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension*. 2017;69(6):1045–52. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097
23. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(1):16–24. DOI: 10.1111/jch.13425
24. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation*. 2020;142(7):621–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361
25. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(2):97–105. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.155
26. Zhang L, Fan F, Qi L, Jia J, Yang Y, Li J et al. The association between carotid intima-media thickness and new-onset hypertension in a Chinese community-based population. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):269. DOI: 10.1186/s12872-019-1266-1
27. Alpaydin S, Turan Y, Caliskan M, Caliskan Z, Aksu F, Ozyildirim S et al. Morning blood pressure surge is associated with carotid intima-media thickness in prehypertensive patients. *Blood Pressure Monitoring*. 2017;22(3):131–6. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000252
28. Pucci G, Battista F, Anastasio F, Schillaci G. Morning pressor surge, blood pressure variability, and arterial stiffness in essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2017;35(2):272–8. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001153
29. Buford TW. Hypertension and aging. *Ageing Research Reviews*. 2016;26:96–111. DOI: 10.1016/j.arr.2016.01.007
30. Song J-J, Ma Z, Wang J, Chen L-X, Zhong J-C. Gender Differences in Hypertension. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2020;13(1):47–54. DOI: 10.1007/s12265-019-09888-z
31. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, Petrarca M, Ferri C, Sahebkar A. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Current Atherosclerosis Reports*. 2018;20(3):13. DOI: 10.1007/s11883-018-0716-z

Воевода М. И.¹, Гуревич В. С.², Ежов М. В.³, Сергиенко И. В.³

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

ИНКЛИСИРАН – НОВАЯ ЭРА В ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Инклизирин – новый гиполипидемический препарат, ингибирующий синтез белка PCSK9 с помощью процесса, называемого «РНК-интерференция», и представляющий собой двухцепочечную модифицированную РНК, связанную с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc) – лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессирующегося гепатоцитами. Попадая в гепатоциты, инклизирин вызывает расщепление матричной РНК и соответствующее снижение синтеза белка PCSK9. В свою очередь это приводит к усилению захвата циркулирующих липопротеидов низкой плотности (ЛНП) специфическими рецепторами гепатоцитов и соответственно к снижению их концентрации в крови. Эффективность и безопасность применения инклизирана для снижения концентрации холестерина (ХС) ЛНП в крови и влияния на риск развития клинических осложнений атеросклероза были изучены и изучаются в рамках программы ORION, включающей большое число клинических исследований. По результатам выполнения программы в настоящее время показано, что инклизирин эффективно снижает уровень ХС ЛНП и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие клинически значимых неблагоприятных реакций. Важным преимуществом инклизирана по сравнению с другими липидснижающими препаратами является режим его введения – 2 раза в год, позволяющий значительно повысить приверженность пациентов к лечению и эффективность гиполипидемической терапии.

Ключевые слова	Гиполипидемическая терапия; холестерин липопротеидов низкой плотности; атеросклероз; инклизирин; фармакотерапия; кардиология
Для цитирования	Voevoda M.I., Gurevich V.S., Ezhov M.V., Sergienko I.V. Inclisiran – a new era in lipid-lowering therapy. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(6):57–62. [Russian: Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Инклизирин – новая эра в гиполипидемической терапии. <i>Кардиология</i> . 2022;62(6):57–62]
Автор для переписки	Воевода Михаил Иванович. E-mail: mvoevoda@ya.ru

В многочисленных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследованиях установлено, что повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является основным этиопатогенетическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований, использование статинов является «золотым стандартом» терапии для снижения уровня ХС ЛНП [1]. Однако данные клинической практики показали, что значительное число пациентов с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском не достигают целевых уровней ХС ЛНП при терапии статинами либо из-за непереносимости высокоинтенсивного режима лечения, либо из-за того, что у них очень высокие исходные уровни ХС ЛНП. Кроме того, значительное число пациентов с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском не соблюдают необходимого режима терапии, что особенно важно, учитывая необходимость пожизненного приема гиполипидемических препаратов [2–5]. Перечисленные обстоятельства обусловили необходимость поиска новых подходов к контролю за уровнем ХС ЛНП.

Принципиально новое направление в повышении эффективности гиполипидемической терапии открылось после выяснения роли белка – пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) – в регуляции содержа-

ния ЛНП в крови, реализуемой через деградацию рецептора ЛНП в составе комплекса с PCSK9 и ЛНП после интернализации внутрь гепатоцита и предотвращение его повторного поступления на поверхность клетки, обращенную к кровотоку [6, 7]. Отсутствие в составе комплекса рецептора с ЛНП белка PCSK9 дает возможность рецептору повторно поступать на поверхность клетки, что существенно повышает эффективность захвата ЛНП гепатоцитами. Выяснение этого механизма привело к разработке блокаторов PCSK9 на основе технологии моноклональных антител, связывающих циркулирующий в крови PCSK9, эффективно снижающих уровень ХС ЛНП и риск прогрессирования атеросклероза [8]. В настоящее время убедительно продемонстрировано, что ингибирование PCSK9 с помощью моноклональных антител приводит к увеличению экспрессии рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов и повышает эффективность удаления ЛНП из кровотока [8–10]. Помимо влияния на уровень ХС ЛНП, ингибиторы PCSK9 оказывают и плейотропные атеропротективные эффекты [11].

Демонстрация эффективности ингибирования циркулирующего PCSK9 в отношении снижения уровня ХС ЛНП и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза обусловила актуальность дальнейшего поиска еще более эффективных подходов, обладающих преимуществами по сравнению с традиционной терапией ста-

тинами и моноклональными антителами [12, 13]. Кроме того, PCSK9 обладает различными функциями, не связанными с его участием в липидном гомеостазе, которые могут быть определены как особые эффекты белка. Они включают участие PCSK9 в регуляции работы эпителиального натриевого канала, регенерации печени, поддержании целостности поджелудочной железы и гомеостазе глюкозы, противовирусной активности, противомаларийной активности, регуляции различных клеточных сигнальных путей, дифференцировке корковых нервов, апоптозе нейронов и болезни Альцгеймера [14].

Учитывая, что большая часть циркулирующего PCSK9 синтезируется почти исключительно в гепатоцитах, усилия по разработке новых препаратов в первую очередь были направлены на разработку технологий блокирования его синтеза преимущественно в этих клетках [15]. В последние годы в этом направлении достигнут существенный прогресс, и в настоящее время разрабатываются или находятся на стадии испытаний несколько перспективных методов лечения. Один из этих методов лечения, который показал себя многообещающим на различных этапах клинических испытаний, включает малые интерферирующие РНК (миРНК). МиРНК избирательно подавляют трансляцию комплементарных целевых матричных РНК (мРНК), образуя РНК-индуцированные комплексы глушения (RISC) [16, 17]. Поскольку использование миРНК в качестве терапевтических препаратов является одной из самых «молодых» фармакологических технологий, мало известной широкой врачебной аудиторией, рассмотрим ее принципиальные моменты.

Малые интерферирующие РНК (миРНК)

Механизм регуляции экспрессии генетической информации, называемый РНК-интерференцией (RNAi), представляет собой естественный эндогенный процесс, который наблюдается в большинстве эукариотических клеток. Он подавляет посттранскрипционную экспрессию как чужеродных (вирусы), так и в ряде случаев собственных генов [18], и реализуется с помощью небольших двухцепочечных молекул РНК (19–25 п.н.), называемых миРНК. В естественных условиях миРНК образуются из более крупных предшественников двухцепочечной РНК путем ее расщепления ферментом Dicer, который является рибонуклеазой, специфичной для двухцепочечной РНК. МиРНК далее включается в состав РНК-белкового комплекса RISC (RNA-induced silencing complex), в котором происходит разделение смысловой и комплементарной цепей миРНК и разрушение смысловой цепи [19–21]. Освободившийся одноцепочечный фрагмент РНК, комплементарный таковому РНК целевого гена, в составе комплекса RISC находит его, и весь комплекс разрушается эндонуклеазой комплекса RISC – Argonaute 2 (AGO2), играющей ключевую роль в ингибировании трансляции записанной в мРНК информации о структуре кодируемого со-

ответствующим геном белка [22, 23]. В результате не происходит синтеза белка, кодируемого целевым геном.

Технология РНК-интерференции (RNAi) используется для решения большого числа исследовательских и прикладных задач в различных областях биологии и медицины. Одним из самых интересных направлений является ее использование для управления экспрессией генов в лечебных целях. В настоящее время наиболее успешным примером ее терапевтического применения служит ингибирование экспрессии гена, кодирующего белок PCSK9, для снижения уровня ХС ЛНП с помощью препарата инклисиран.

Инклисиран

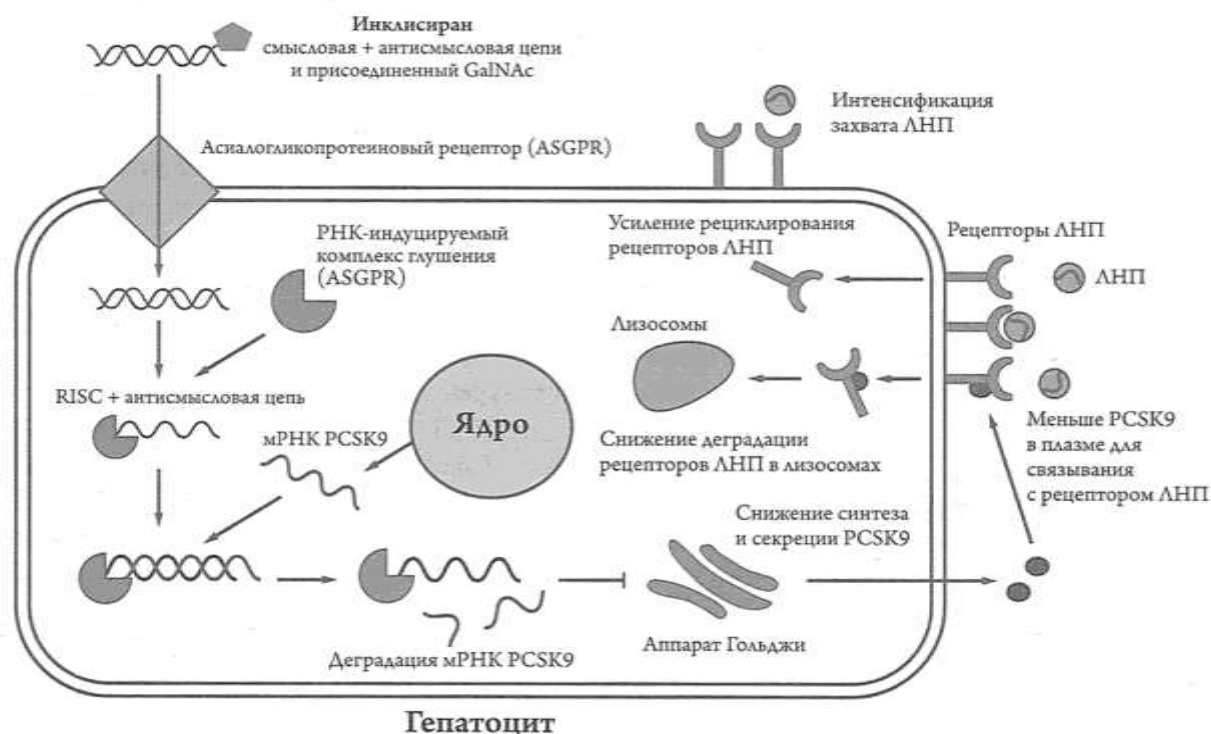
Инклисиран представляет собой двухцепочечную модифицированную РНК, связанную с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc), – лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессирующегося гепатоцитами.

Инклисиран является миРНК, специфически связывающейся с матричной РНК, транскрибирующей последовательность гена, кодирующего PCSK9. Присоединенный GalNac обеспечивает чрезвычайно эффективный захват препарата гепатоцитами за счет высокого уровня экспрессии асиалогликопротеинового рецептора на их клеточной мембране [24, 25]. Соответственно в отличие от моноклональных антител – ингибиторов PCSK9 – инклисиран эффективно снижает как внеклеточную, так и внутриклеточную концентрацию этого белка. Схематически механизм действия препарата представлен на рис. 1 (адаптировано по [26]).

Инклисиран транспортируется в гепатоцит через асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR). Затем его антисмысловая цепь связывается с комплексом подавления, индуцируемым РНК (RISC). Далее комплекс RISC с антисмысловой цепью инклисирана связывает матричную РНК (мРНК) PCSK9, что приводит к ее деградации и уменьшению синтеза белка PCSK9. Белок PCSK9 обуславливает деградацию в лизосомах рецептора ЛНП. Из-за меньшего количества белка PCSK9 снижается разрушение рецептора ЛНП в лизосомах, и он повторно поступает на поверхность клеточной мембраны гепатоцита, соответственно усиливая выведение из циркуляции ЛНП и снижая уровень ХС ЛНП.

Максимальная концентрация инклисирана в плазме крови достигается приблизительно через 4 ч после подкожного введения рекомендуемой дозы (284 мг) и не обнаруживается в крови уже через 48 ч после введения. Таким образом, препарат чрезвычайно быстро попадает в основную точку приложения – гепатоциты. Экспериментальные исследования на обезьянах показали, что период полураспада инклисирана в печени составляет 2000 ч [14]. После подкожного введения вся доза препарата в течение 48 ч полностью доставляется в гепатоциты, и препарат находится там в течение длительного времени.

Рисунок 1. Механизм действия инклизирана



Объяснением длительности действия препарата служит наблюдение, что RISC-комплекс остается активным даже после того, как произошла деградация мРНК PCSK9; таким образом, одна молекула инклизирана, доставляемая в гепатоцит, может препятствовать экспрессии множества молекул мРНК PCSK9. Это ограничивает трансляцию PCSK9, одновременно снижая синтез и секрецию белка в сосудистое русло, что приводит к значительному снижению уровня ХС ЛНП в сыворотке крови [27].

Присоединение GalNAc увеличило клиническую эффективность и продолжительность действия двухцепочечного олигонуклеотидного компонента инклизирана за счет увеличения адгезии комплекса к клеточной мембране гепатоцитов; через 24 ч после внутривенного введения препарата в сыворотке крови не было его молекул, что подтверждает эффективный, быстрый и специфический приток инклизирана в гепатоциты [28–30]. Одним из ключевых преимуществ, связанных с таким механизмом действия препарата, является то, что он будет уменьшать воздействие препарата на другие органы, кроме печени. Кроме того, линейная зависимость между дозой и эффективностью наблюдалась при замене молекул в олигонуклеотидных цепях фосфоротиоатом, 2'-О-метилнуклеотидами и 2'-О-фторнуклеотидами, приводящей к повышению молекулярной стабильности препарата [28]. В ранних экспериментах на мышах было показано, что введение инклизирана приводило к быстрому снижению на 70% концентрации как мРНК PCSK9, так и белка, и снижению концентрации ХС ЛНП на 60%, длящемуся в течение нескольких недель [31].

Клиническая эффективность и безопасность инклизирана

Эффективность и безопасность применения инклизирана для ингибирования экспрессии белка PCSK9 в гепатоцитах, соответствующего снижению концентрации ХС ЛНП в крови и влияния на риск развития клинических осложнений атеросклероза, были изучены в рамках программы ORION, включающей большое число клинических исследований от I до III фазы [32].

На принятие официального разрешения в ряде стран (ЕС, Великобритания, США) о возможности клинического использования препарата инклизирин с целью снижения уровня ХС ЛНП особое влияние оказали результаты завершённых исследований III фазы – ORION-9, -10 и -11.

ОРИОН-9 [33] представляло собой плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке влияния инклизирана на концентрацию ХС ЛНП у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС). В исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет. Все пациенты получали максимально переносимую статинотерапию или имели доказанную непереносимость статинов и были рандомизированы либо в группу терапии инклизираном в дозе 300 мг подкожно в 1-й и 90-й дни, и затем каждые 6 мес в течение 540 дней, либо плацебо. В качестве основной первичной конечной точки рассматривался процент снижения уровня ХС ЛНП от исходного к 510-му дню. Всего были обследованы 482 человека, и у пациентов, получавших инклизирин, наблюдалось снижение концентрации ХС ЛНП на 50% по сравнению с исходным уровнем.

ОРИОН-10, -11 [34] представляют собой плацебо-контролируемые двойные слепые многоцентровые рандомизированные исследования с участием пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза (ORION-10, США, 1561 человек; ORION-11, ЕС и Южная Африка, 2991 человек). В исследование ORION-11 были включены также пациенты с эквивалентами сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза – сахарный диабет 2-го типа, СГХС, 10-летний риск сердечно-сосудистого заболевания $\geq 20\%$ по Фрамингемской шкале. Пациенты имели повышенный уровень ХС ЛНП (выше целевого) на фоне максимально переносимой статинотерапии либо непереносимость статинов. Режим введения инклизирана и конечные точки были такие же, как в исследовании ORION-9. В обоих исследованиях получено сопоставимое снижение уровня ХС ЛНП в группе, получавшей инклизиран, на 510-й день по сравнению с исходным уровнем – 52,3 и 49,9% соответственно. В группе плацебо снижения уровня ХС ЛНП не наблюдалось. На фоне введения инклизирана на 510-й день наблюдалось снижение уровня PCSK9 на 69,8 и 63,6% в двух исследованиях соответственно. Кроме того, инклизиран снижал уровень липопротеида (а) на 19,5% и триглицеридов на 13,3% [34].

Анализ эффекта инклизирана в подгруппах обследованных пациентов, сформированных на основе таких показателей, как пол, возраст, раса, предшествующая терапия статинами, ее интенсивность, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, метаболического синдрома, функция почек, не выявил существенных различий между подгруппами в рамках исследования ORION-10, т.е. во всех подгруппах наблюдалось однотипное снижение указанных показателей, и в первую очередь уровня ХС ЛНП, при введении инклизирана.

Мета-анализ исследований ORION-9, -10, -11 в отношении частоты развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений показал ее достоверное снижение на 24% в когорте пациентов, получавших инклизиран, по сравнению с плацебо за период наблюдения 540 дней [35].

Применение инклизирана было относительно безопасным, без клинически значимых побочных эффектов или последствий. В исследованиях III фазы ОРИОН-10 и ORION-11 [34] сообщалось о таких явлениях, как назофарингит, бронхит и артралгия, как в группе инклизирана, так и в группе плацебо. Однако они не были статистически значимыми и были легкой или средней степени тяжести. Следует отметить, что по частоте развития клинически значимых осложнений, включая смертельные случаи, не было существенной разницы между группами инклизирана и плацебо. Единственное зарегистрированное существенное различие между группами вмешательства и плацебо заключалось в нежелательных явлениях в месте инъекции. В исследовании ORION-11 4,7% участников сообщили

о неблагоприятной реакции в месте инъекции по сравнению с 0,5% в группе плацебо (отношение рисков 9,4; 95% доверительный интервал 3,4–26,3). При этом реакции в месте инъекции не были стойкими и тяжелыми.

С учетом того, что весь введенный препарат поступает в гепатоциты и находится там в составе RISC-комплекса длительное время, специально были изучены фармакокинетики, фармакодинамика и безопасность инклизирана у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Уровни ХС ЛНП и PCSK9 в плазме снизились с исходного уровня к 60-му дню исследования во всех группах: ХС ЛНП на 51,9 и 53,2% в группах с нормальной функцией печени и легкой степенью печеночной недостаточности и несколько меньше – на 39,7% в группе с умеренной печеночной недостаточностью, аналогично PCSK9 снизился на 73,9, 70,3 и 38,9% в соответствующих группах. Инклизиран был безопасен и хорошо переносился [36].

Были изучены также фармакодинамические свойства и безопасность инклизирана у лиц с разной выраженностью почечной недостаточности в рамках исследования ORION-7. Уровни PCSK9 снизились на 60-й день в группе с нормальной функцией почек на 68,1%, в группе с легкой степенью почечной недостаточности – на 74,2%, в группе с умеренной степенью – на 79,8% и в группе с тяжелой почечной недостаточностью – на 67,9% по сравнению с таковым в группе плацебо. Аналогично уровни ХС ЛНП были значительно снижены по сравнению с таковыми в группе плацебо: при нормальной функции почек – на 57,6%; при легкой почечной недостаточности – на 35,1%, при умеренной – на 53,1% и на 49,2% – при тяжелой почечной недостаточности. В целом фармакодинамические эффекты и профиль безопасности инклизирана были подобными у участников исследования с нормальной и нарушенной функцией почек. У этих пациентов не требуется коррекция дозы инклизирана [37].

Таким образом, инклизиран снижает уровень ХС ЛНП и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие серьезных неблагоприятных реакций. В связи с этим данные, полученные в рамках программы ORION, позволили экспертам Национальной системы здравоохранения Великобритании оценить эффект от применения инклизирана в течение 10 лет как 55 тыс. предотвращенных инфарктов миокарда и инсультов и 30 тыс. предотвращенных смертей [38]. Важным преимуществом инклизирана по сравнению с другими липотропными препаратами является режим его введения – 2 раза в год, позволяющий значительно повысить приверженность пациентов к лечению и эффективность гипوليлипидемической терапии.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.03.2022

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ
не достигают целевого
уровня ХС ЛНП
на текущей* терапии¹

**Снижение уровня ХС ЛНП
на 1 ммоль/л снижает
риск сердечно-сосудистых
катастроф** на 22%²**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». 416825/GENMED/DIG/0322/0

Группа компаний «Новartis» в России.
Ленинградский проспект, д.70,
г. Москва, 125315, Россия.
Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68.
russia.novartis_group@novartis.com
Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. * липиденижающей, ** инфаркта миокарда и ишемического инсульта
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.
Гипотетический пациент

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
3. Waters DD, Brotons C, Chiang C-W, Ferrières J, Foody J, Jukema JW et al. Lipid Treatment Assessment Project 2: A Multinational Survey to Evaluate the Proportion of Patients Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. *Circulation*. 2009;120(1):28–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838466
4. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, Kastelein J, Drexel H, Horack M et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis*. 2016;255:200–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.004
5. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M et al. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(7):526–34. DOI: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004
6. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(12):1264–72. DOI: 10.1056/NEJMoa054013
7. Banach M, Rizzo M, Obradovic M, Montalto G, Rysz J, Mikhailidis DP et al. PCSK9 Inhibition - A Novel Mechanism to Treat Lipid Disorders? *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(21):3869–77. DOI: 10.2174/13816128113199990303
8. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(2):76–91. DOI: 10.4330/wjcv.9.2.76
9. Watts GF, Chan DC, Dent R, Somaratne R, Wasserman SM, Scott R et al. Factorial Effects of Evolocumab and Atorvastatin on Lipoprotein Metabolism. *Circulation*. 2017;135(4):338–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025080
10. Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, Thomas T, Holleran S, Ramakrishnan R et al. Effects of PCSK9 Inhibition with Alirocumab on Lipoprotein Metabolism in Healthy Humans. *Circulation*. 2017;135(4):352–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025253
11. Karagiannis AD, Liu M, Toth PP, Zhao S, Agrawal DK, Libby P et al. Pleiotropic Anti-atherosclerotic Effects of PCSK9 Inhibitors From Molecular Biology to Clinical Translation. *Current Atherosclerosis Reports*. 2018;20(4):20. DOI: 10.1007/s11883-018-0718-x
12. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2015;11(1):1–23. DOI: 10.5114/aoms.2015.49807
13. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):96–118. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.040
14. Banerjee Y, Santos RD, Al-Rasadi K, Rizzo M. Targeting PCSK9 for therapeutic gains: Have we addressed all the concerns? *Atherosclerosis*. 2016;248:62–75. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.018
15. Wittup A, Lieberman J. Knocking down disease: a progress report on siRNA therapeutics. *Nature Reviews Genetics*. 2015;16(9):543–52. DOI: 10.1038/nrg3978
16. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642–55. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035
17. Bernards R. Exploring the Uses of RNAi – Gene Knockdown and the Nobel Prize. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(23):2391–3. DOI: 10.1056/NEJMp068242
18. Siomi H, Siomi MC. On the road to reading the RNA-interference code. *Nature*. 2009;457(7228):396–404. DOI: 10.1038/nature07754
19. Liu J, Carmell MA, Rivas FV, Marsden CG, Thomson JM, Song J-J et al. Argonaute2 Is the Catalytic Engine of Mammalian RNAi. *Science*. 2004;305(5689):1437–41. DOI: 10.1126/science.1102513
20. Meister G. Argonaute proteins: functional insights and emerging roles. *Nature Reviews Genetics*. 2013;14(7):447–59. DOI: 10.1038/nrg3462
21. Sledz CA, Holko M, de Veer MJ, Silverman RH, Williams BRG. Activation of the interferon system by short-interfering RNAs. *Nature Cell Biology*. 2003;5(9):834–9. DOI: 10.1038/ncb1038
22. Ozcan G, Ozpolat B, Coleman RL, Sood AK, Lopez-Berestein G. Preclinical and clinical development of siRNA-based therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015;87:108–19. DOI: 10.1016/j.addr.2015.01.007
23. Rand TA, Petersen S, Du F, Wang X. Argonaute2 Cleaves the Anti-Guide Strand of siRNA during RISC Activation. *Cell*. 2005;123(4):621–9. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.020
24. Huang X, Leroux J-C, Castagner B. Well-Defined Multivalent Ligands for Hepatocytes Targeting via Asialoglycoprotein Receptor. *Bioconjugate Chemistry*. 2017;28(2):283–95. DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.6b00651
25. Wang N, Tall AR. A New Approach to PCSK9 Therapeutics. *Circulation Research*. 2017;120(7):1063–5. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310610
26. Cupido AJ, Kastelein JP. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia: implications and unanswered questions from the ORION trials. *Cardiovascular Research* (2020) 116, e136–e139; doi:10.1093/cvr/cvaa212
27. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018;27(3):287–94. DOI: 10.1080/13543784.2018.1442435
28. Springer AD, Dowdy SE. GalNAc-siRNA Conjugates: Leading the Way for Delivery of RNAi Therapeutics. *Nucleic Acid Therapeutics*. 2018;28(3):109–18. DOI: 10.1089/nat.2018.0736
29. Nair JK, Willoughby JLS, Chan A, Charisse K, Alam MdR, Wang Q et al. Multivalent N-Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing. *Journal of the American Chemical Society*. 2014;136(49):16958–61. DOI: 10.1021/ja505986a
30. Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs*. 2021;81(3):389–95. DOI: 10.1007/s40265-021-01473-6
31. Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, Racie TS, Bramlage B, Akinc A et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(33):11915–20. DOI: 10.1073/pnas.0805434105
32. Banerjee Y, Pantea Stoian A, Cicero AFG, Fogacci F, Nikolic D, Sachinidis A et al. Inclisiran: a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2022;21(1):9–20. DOI: 10.1080/14740338.2022.1988568
33. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1520–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1913805
34. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1507–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387
35. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:69–73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.018
36. Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, Smith PF, Wijngaard P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022;16(2):208–19. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.01.001
37. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(1):77–89. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.08.021
38. Leng G. Radical or not, NICE makes evidence based recommendations. *BMJ*. 2021;375:n2831. DOI: 10.1136/bmj.n2831

Поветкин С. В., Корнилов А. А.

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

Возможности оптимизации фармакотерапии больных высокого сердечно-сосудистого риска с использованием фиксированных комбинаций лекарственных средств

В обзоре представлен анализ имеющихся в литературе данных о роли артериальной гипертензии и гиперлипидемии как наиболее важных факторов риска преждевременной инвалидизации и смерти. Демонстрируются факты, указывающие на отсутствие адекватного контроля артериального давления и атерогенных фракций липопротеидов сыворотки крови у значительного числа лиц с указанными факторами риска. В статье рассмотрены перспективы оптимизации фармакотерапии с использованием фиксированных комбинаций лекарственных средств, используемых для лечения больных с артериальной гипертензией и дислипидемией. С точки зрения действующих клинических рекомендаций и имеющейся доказательной базы представлены возможности улучшения приверженности лечению за счет применения комбинации антигипертензивных и гиполипидемического лекарственных средств в одной таблетке. Рассматривается реализация такой комплексной оптимизации лечения пациентов с помощью трехкомпонентной фиксированной комбинации.

Ключевые слова Артериальная гипертензия; дислипидемия; фиксированные комбинации; оптимизация терапии; приверженность лечению

Для цитирования Povetkin S.V., Kornilov A.A. Pharmacotherapy optimization opportunities using fixed combinations in patients with high cardiovascular risk. *Kardiologiya*. 2022;62(6):63–69. [Russian: Поветкин С.В., Корнилов А.А. Возможности оптимизации фармакотерапии больных высокого сердечно-сосудистого риска с использованием фиксированных комбинаций лекарственных средств. *Кардиология*. 2022;62(6):63–69]

Автор для переписки Корнилов Арсен Александрович. E-mail: kornilovaa@kursksmu.net

По данным Всемирной организации здравоохранения, Артериальной гипертензией (АГ) страдают более 1 млрд человек во всем мире [1]. В 2015 г. АГ стала причиной более 10 млн утраченных жизней [2]. Имеющиеся в мировой литературе данные также указывают на значительный рост бремени, связанного с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): ишемической болезнью сердца (ИБС), ишемическим и геморрагическим инсультом. Достоверно установлено, что оптимизация фармакотерапии больных АГ обладает весомым потенциалом как в снижении смертности от ССЗ, так и в снижении риска инвалидизации, связанной с этими заболеваниями [3].

Наряду с собственно АГ как причиной смерти дополнительное экспоненциальное увеличение смертности продемонстрировано у больных АГ с наличием других факторов риска (ФР): гиперлипидемии, гипергликемии, факторов образа жизни (ожирение, курение, малоподвижный образ жизни). Немаловажно, что хотя бы один из перечисленных дополнительных ФР имеется как минимум у 80% лиц с АГ [4]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, почти 60% взрослых больных АГ имеют атерогенные нарушения состава липопротеидов сыворотки крови [5]. Результаты других российских эпидемиологических исследований подтвердили эту тенденцию и выявили у пациентов с АГ сразу несколько ФР; в частности, преобладали гиперлипидемия, курение и ожирение. По данным отечественного регистра, распространенность этих факторов достигала 76,5% среди лиц мужско-

го и 60,1% – среди лиц женского пола. Указанные факты свидетельствуют о важности своевременной оценки наличия этих ФР у пациентов и назначения им фармакотерапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. К сожалению, следует отметить, что в повседневной практике специалисты первичного звена здравоохранения не всегда имеют возможность провести адекватную диагностику и стратификацию риска у больных АГ, в том числе среди лиц, впервые обратившихся к врачу по этому поводу. Как следствие, зачастую этих больных относят к группе умеренного и низкого риска при наличии у них более высокой степени риска, при этом они не получают интенсивной фармакологической коррекции, которая им показана. Можно сделать вывод, что важнейшей задачей оптимизации терапии у таких больных является тщательное обследование с целью адекватной стратификации риска [6–9].

В исследовании INTERHEART показана роль, модифицирующая прогноз у больных АГ, таких ФР, как гипергликемия и гиперлипидемия, выражающаяся в 2–3-кратном увеличении риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при наличии одного из дополнительных факторов, а наличие нескольких ФР у одного пациента приводило к более чем 20-кратному увеличению дополнительного риска развития ССЗ. Эти результаты в очередной раз подчеркивают, что фармакотерапия у больных АГ должна заключаться как в адекватном контроле артериального давления (АД), так и в сни-

жении общего риска развития ССЗ и их осложнений с применением препаратов, влияющих на другие эндогенные факторы риска [10].

Действующие российские и европейские рекомендации по лечению АГ определили целесообразным применение комбинированной антигипертензивной коррекции уже в начале терапии для большинства пациентов с АГ (исключение составили пациенты из группы низкого риска с АД <150/90 мм рт. ст., больные в возрасте 80 лет и старше, пациенты с синдромом старческой астении). В качестве базовой терапии для большинства больных предложены комбинации одного из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – с блокатором кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. При неэффективности двухкомпонентной терапии должен быть назначен третий антигипертензивный препарат. Применение комбинированной гипотензивной фармакотерапии позволяет обеспечивать эффективный контроль целевых уровней АД наряду с модифицирующим прогноз действием в отношении развития ССЗ и их осложнений [11, 12].

Как уже указывалось, высокая распространенность атеросклероза у больных АГ имеет свои патофизиологические механизмы. Ведущим среди них является дисфункция эндотелия, вследствие чего повышается проницаемость сосудистой стенки для атерогенных липопротеидов, нарушается баланс свертывающих и противосвертывающих компонентов системы гемостаза. Среди причин дисфункции эндотелия особо следует отметить роль гиперактивации РААС, возникающей на ранних этапах гипертонической болезни [13, 14]. Для подавления этой гиперактивации в клинической практике наиболее часто применяются ингибиторы АПФ. Описан ряд плеiotропных эффектов препаратов этого класса, в том числе за счет ингибирования биodeградации брадикинина, коррекции дисфункции эндотелия и антиатеросклеротического действия. Было продемонстрировано, что часть свойств ингибиторов АПФ, модифицирующих прогноз, обеспечивается независимо от снижения АД [15].

Российские рекомендации по дислипидемиям [16], рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) по дислипидемии [17] указывают на важность адекватного контроля уровня атерогенных липопротеидов в сыворотке крови у пациентов, получающих лечение по поводу АГ, в первую очередь за счет фармакотерапии статинами на фоне диетологической коррекции. По данным отечественной литературы, даже пациенты из групп низкого и умеренного (по шкале SCORE) риска при более тща-

тельном обследовании, в частности, доплеровском сканировании брахиоцефальных артерий, имели субклинический атеросклероз в 59% случаев [18].

Важность многофакторного подхода к фармакотерапии больных АГ.

Роль приверженности лечению

При наличии у одного больного АГ и дислипидемии одновременно немаловажным является наличие у препаратов, назначаемых такому пациенту, плеiotропных эффектов, обеспечивающих многофакторное влияние на патогенез. В этом плане представляется перспективным то, что амлодипин наряду с гипотензивной эффективностью оказывает антиатеросклеротическое действие [19]. Так, в исследовании CAMELOT почти 2000 пациентов с коронарографически верифицированной ИБС в дополнение к основной терапии получали либо амлодипин по 5–10 мг/сут, либо эналаприл по 10–20 мг/сут, либо плацебо. По результатам двухлетнего исследования внутрисосудистая сонография выявила отсутствие прогрессирования атеросклеротического процесса в группе амлодипина, в то время как больные, получавшие эналаприл, имели тенденцию к такому прогрессированию [20].

В аналогичном по дизайну исследовании PREVENT амлодипин назначали больным ИБС в течение 3 лет. По завершении наблюдения было оценено воздействие препарата на прогрессирование атеросклеротического повреждения коронарных и сонных артерий и связанных с ним осложнений. Установлено, что прием терапии, содержащей амлодипин, статистически значимо снижал уровни критериев субклинического поражения сосудистой стенки, риск госпитализаций по поводу прогрессирования стенокардии и реваскуляризации [21].

Действующие российские и европейские рекомендации по лечению АГ, Российские клинические рекомендации по дислипидемии, рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) предложили новые подходы к применению липидснижающей терапии у больных АГ. В частности, наряду с прежней позицией по применению статинов у больных из групп высокого и очень высокого риска, рекомендовано рассмотреть их назначение у пациентов с низким и умеренным риском (каждому больному АГ с 10-летним риском по шкале SCORE >5% рекомендуется начинать сопутствующую терапию статинами, а у больных с 10-летним риском SCORE <1% целесообразно применение статинов для достижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) менее 3 ммоль/л (115 мг/дл). Можно отметить, что такие нововведения расширяют спектр больных АГ, нуждающихся в фармакотерапии статинами. Несмотря на наличие показаний, частота назначе-

ния статинов у больных АГ остается низкой как в Европе, так и в России [11, 12, 16, 17].

Сложность состоит в том, что пациенты с АГ в отсутствие клинически значимых проявлений атеросклеротического процесса не мотивированы на гиполипидемическую терапию. Антигипертензивная терапия многими из них воспринимается как необходимость ввиду существенного ухудшения качества жизни при повышении АД; в то же время изменения показателей липидного состава крови ими не ощущаются, а следовательно, приверженность к липидснижающей терапии остается неудовлетворительной, в абсолютных цифрах ниже, чем к антигипертензивному лечению.

Так, в исследовании EUROASPIRE V была проведена оценка достижения целевых уровней ФР у больных ССЗ. В него включали пациентов из группы высокого риска развития ИБС. Примечательно, что 76% участников сообщили о полной приверженности лечению гипотензивными и/или гиполипидемическими препаратами; несмотря на это, 42% участников по-прежнему не достигли целевых уровней АД, у 71% не был достигнут целевой уровень ХС ЛНП. Одним из выводов, сделанных исследователями, является осознание того, что отсутствие адекватного контроля АД и уровня ХС ЛНП может быть связано как с терапевтической инерцией, так и с отсутствием адекватной приверженности лечению, несмотря на уведомления пациентов о наличии последней [22].

В клинических рекомендациях по лечению дислипидемии отмечено, что низкая приверженность фармакотерапии отмечается более чем у 70% больных, принимавших терапию статинами в течение 2 лет [16, 17, 23].

Аналогичные данные продемонстрированы и для лечения АГ как таковой: больные с высокой приверженностью (более 80%) имели более низкий риск развития хронической сердечной недостаточности, ИБС, цереброваскулярных заболеваний, резистентной АГ по сравнению с таковым у лиц с низкой приверженностью [24–27].

Наряду с увеличением риска развития ССЗ при наличии множественных ФР, тенденция к его увеличению при низкой приверженности также имеет экспоненциальный характер. В исследовании K. Herttua и соавт. [28] одновременное несоблюдение режима приема гипотензивных и гиполипидемических лекарственных средств было ассоциировано с более чем 7-кратным увеличением риска развития цереброваскулярных осложнений.

С чем же связана низкая приверженность лечению? Исследователи выделяют в качестве основных факторов отсутствие должной коммуникации с врачом, отсутствие мотивации, социально-экономические причины, занятость; особенно следует выделить сложные схемы лечения, а также недостаточную информированность больного об особенностях его заболевания и преимуществах,

которые могут быть получены с применением адекватной лекарственной терапии [29].

Что может сделать практикующий врач для увеличения у пациента приверженности лечению? Поскольку частота применения и количество принимаемых таблеток напрямую определяют приверженность лечению, одной из наиболее перспективных технологий является тактика упрощения схемы лечения и использования фиксированных комбинаций лекарственных средств. Схемы, по которым требуется многократный прием дозы в день, имеют значительно более низкие показатели приверженности, чем схемы, включающие прием препаратов 1 или 2 раза в день. Сравнительные исследования фиксированных комбинаций по сравнению со свободными комбинациями показали более низкую приверженность к лечению пациентов, принимающих свободные комбинации, по сравнению с фиксированными комбинациями независимо от того, сколько дополнительных препаратов было назначено пациентам, что особенно важно при низкой приверженности у пациентов, получающих антигипертензивные и гиполипидемические лекарственные средства одновременно. К основным преимуществам фиксированных комбинаций относят синергичные фармакодинамические эффекты, хорошо зарекомендовавшие себя в реальных клинических исследованиях; сбалансированную органопротекцию с учетом возможного множественного поражения органов-мишеней; минимизацию числа принимаемых таблеток или иных терапевтических форм; увеличение приверженности к лечению в связи с обеспечением низкой лекарственной нагрузки; снижение стоимости лечения с применением фиксированных комбинаций по сравнению с покупкой каждого из компонентов комбинации в отдельности и др. [30, 31].

В связи с изложенным действующие международные и отечественные руководства [11, 12, 16, 17] рекомендуют упрощение режима приема препаратов и использование фиксированных комбинаций с целью решения проблемы низкой приверженности у больных АГ из группы высокого риска, в том числе с дислипидемией. Немаловажно то, что применение фиксированных комбинаций позволяет не только задать высокую приверженность на старте терапии, но и обеспечить такую приверженность в долгосрочной перспективе: усредненное повышение приверженности в исследованиях, посвященных этому вопросу, составило 44% по сравнению с приверженностью приему свободных комбинаций [32–34].

Отдельным аспектом комбинированной фармакотерапии является ее безопасность. В исследованиях показано, что вопреки опасениям практикующих врачей в отношении применения фиксированных комбинаций, использование «тактики одной таблетки», в которую в виде рациональной комбинации включены лекарственные средства со взаимодополняющими механизмами действия, сопро-

вождалось меньшей частотой развития побочных эффектов. Полученные данные могут быть объяснены как возможностью применения меньших доз компонентов, так и синергическим фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием [35–37].

Назначая фармакотерапию больному АГ, врач строит выбор с учетом фармакологической активности препаратов, наличия у них органопротективных и плейотропных эффектов, достаточного профиля безопасности, а самое главное – наличия убедительной доказательной базы в улучшении прогноза заболевания. Важность рационального выбора компонентов особенно очевидна при назначении фиксированной комбинации, содержащей гипотензивные и холестеринснижающие препараты одновременно. Вместе с тем не для всех комбинаций гипотензивных лекарственных средств и статинов доказано положительное влияние на снижение риска развития ССО. В этом плане перспективными представляются результаты исследования ASCOT: 19 257 больных АГ получали лечение амлодипином и периндоприлом или ателололом и бендрофлуметиазидом. Из них 10 305 пациентов с уровнем общего холестерина $\leq 6,5$ ммоль/л были дополнительно рандомизированы в подгруппу с добавлением 10 мг аторвастатина в сутки или плацебо. В подгруппе, принимавшей аторвастатин, исследователи выявили снижение относительного риска первичной конечной точки в виде несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) и фатальной ИБС на 36% (отношение рисков – ОР 0,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,83; $p=0,0005$), общее число ССО на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,90; $p=0,0005$) и инсультов на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,96; $p=0,024$) [38]. Добавление аторвастатина к комбинации амлодипина и периндоприла по сравнению с плацебо статистически значимо снижало частоту развития ИМ на 53%, в то время как у пациентов, получавших аторвастатин в дополнение к комбинации ателолола и бендрофлуметиазида, такой закономерности не выявили [38]. Данные долгосрочного наблюдения за пациентами, принимавшими участие в исследовании ASCOT-LLA, собранные через 16 лет после рандомизации, продемонстрировали сохраняющиеся преимущества схемы с использованием периндоприла, амлодипина и аторвастатина: снижение риска смерти от ССЗ по сравнению с подгруппой ателолола и бендрофлуметиазида составило 21% [39].

Некоторое время назад на зарубежном фармацевтическом рынке, а затем и в России появилась фиксированная комбинация периндоприла, амлодипина и аторвастатина. Одним из исследований, посвященных оценке эффективности такой фиксированной комбинации в клинической практике, стало обсервационное исследование CORAL [40], в которое были включены более 5 800 больных АГ с повышенными уровнями ХС ЛНП. Среди участников 92% больных не имели контролируемых целевых

уровней АД на момент включения в исследование. Трехмесячная фармакотерапия с применением указанной фиксированной комбинации способствовала снижению средних уровней АД с 158,5/91,7 до 132,2/80,1 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и обеспечивала достоверное улучшение показателей липопротеидов сыворотки крови: снижение уровня ХС ЛНП с 3,41 до 2,80 ммоль/л ($p<0,0001$). Следует отметить хорошую переносимость фармакотерапии: из всей выборки наблюдения нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы у 24 больных.

В аналогичном по дизайну исследовании, но с включением больных АГ и ИБС (PAPA-CAD), также были достигнуты положительные результаты. Фармакотерапия с применением фиксированной комбинации периндоприла, амлодипина и аторвастатина в течение 6 мес обеспечивала статистически значимое снижение АД, уменьшение функционального класса стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке [41, 42].

Заключение

Результаты представленного обзора подтверждают, что фармакотерапия современными сердечно-сосудистыми лекарственными средствами позволяет снизить смертность у больных артериальной гипертензией. Растет количество доказательств того, что комплексное воздействие на факторы риска, в том числе гиполипидемическая терапия статинами, позволяет дополнительно улучшать исходы у таких больных. Сочетание немедикаментозного лечения, антигипертензивной терапии и применения статинов у более широкого круга пациентов позволяет обеспечить раннюю профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. В отдаленном прогнозе такой подход может оказаться более эффективным, чем дальнейшая интенсификация фармакотерапии.

Одна из важнейших проблем современной терапии артериальной гипертензии состоит в низкой приверженности назначаемому врачом лечению. Одним из возможных решений проблемы является применение фиксированных комбинаций, содержащих гипотензивные препараты и статины. Имеющиеся в мировой литературе доказательства свидетельствуют о высоком модифицирующем прогноз потенциале и безопасности применения фиксированной комбинации периндоприла, амлодипина и аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье», что никоим образом не повлияло на мнение авторов и материал статьи.

Статья поступила 20.03.2022

АМЛОДИПИН АТОРВАСТАТИН ПЕРИНДОПРИЛ

ЛИПЕРТАНС®
Амлодипин 5 мг +
Аторвастатин 20 мг +
Периндоприл 5 мг
30 таблеток
Для приема внутрь.

ЛИПЕРТАНС®
Амлодипин 5 мг +
Аторвастатин 10 мг +
Периндоприл 5 мг
30 таблеток
Для приема внутрь.

ЛИПЕРТАНС®
Амлодипин 5 мг +
Аторвастатин 20 мг +
Периндоприл 10 мг
30 таблеток
Для приема внутрь.

[illegible]

1. Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, Murad MH, Mustafa RA, Acharya S et al. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. *Hypertension*. 2022;79(1):293–301. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.121.18192
2. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1923–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6
3. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;386(9995):743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
4. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(5):733–43. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.02.009
5. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
6. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Koltunov I.E., Kalinina A.M. Conditions necessary for effective prevention of cardiovascular and other non-communicable disease in the Russian Federation. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;9(6):4–9. [Russian: Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(6):4–9]
7. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshepkova E.V., Shal'nova S.A., Yarovaya E.B., Konradi A.O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;54(10):4–12]
8. Posnenkova O.M., Kiselev A.P., Gridnev V.I., Schwartz V.A., Dovgalevskiy P.Ya., Oshchepkova E.V. Blood pressure control in primary care patients with arterial hypertension: analysing the Hypertension Register data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):4–11. [Russian: Посненкова О.М., Киселев А.П., Гриднев В.И., Шварц В.А., Довгалеvский П.Я., Ощепкова Е.В. Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-3-4-11
9. Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Results of the implementation of the program to combat arterial hypertension in Russia in 2002–2012. *Therapeutic Archive*. 2013;85(1):4–10. [Russian: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертензией в России в 2002–2012 годах. Терапевтический архив. 2013;85(1):4–10]
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
12. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
13. Chowdhury JA, Nessa A, Nessa W, Jerin IA, Tasnim N. Association of Hypertension and Hypercholesterolemia in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Mymensingh medical journal*. 2021;30(3):651–6. PMID: 34226451
14. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;956:511–40. DOI: 10.1007/5584_2016_90
15. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension*. 2007;25(5):951–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4
16. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
18. Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A., Sergienko I.V., Drapkina O.M., Semenova A.E. et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):82–6. [Russian: Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):82–6]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-3-82-86
19. Sever PS, Poulter NR, Matorantonakis S, Chang CL, Dahlof B, Wedel H. Coronary heart disease benefits from blood pressure and lipid-lowering. *International Journal of Cardiology*. 2009;135(2):218–22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.01.036
20. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure: The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217–25. DOI: 10.1001/jama.292.18.2217
21. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation*. 2000;102(13):1503–10. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1503
22. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(8):824–35. DOI: 10.1177/2047487318825350
23. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):206–13. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4936

24. Williams B, Masi S, Wolf J, Schmieder RE. Facing the Challenge of Lowering Blood Pressure and Cholesterol in the Same Patient: Report of a Symposium at the European Society of Hypertension. *Cardiology and Therapy*. 2020;9(1):19–34. DOI: 10.1007/s40119-019-00159-1
25. Perreault S, Dragomir A, Roy L, White M, Blais L, Lalonde L et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;69(1):74–84. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03547.x
26. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Medical Clinics of North America*. 2017;101(1):229–45. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.005
27. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692–705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781
28. Herttua K, Martikainen P, Batty GD, Kivimäki M. Poor Adherence to Statin and Antihypertensive Therapies as Risk Factors for Fatal Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(13):1507–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.044
29. Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2021;374:n1493. DOI: 10.1136/bmj.n1493
30. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(12):1279–83. DOI: 10.2146/ajhp060434
31. Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, González Rubio F, Aza Pascual-Salcedo MM, Menditto E et al. Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. *Medicina Clínica*. 2019;153(1):1–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.10.023
32. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L et al. A Polypill Strategy to Improve Adherence: results from the FOCUS project. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(20):2071–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.021
33. Düsing R, Waeber B, Destro M, Santos Maia C, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *Journal of Human Hypertension*. 2017;31(8):501–10. DOI: 10.1038/jhh.2017.5
34. Macaulay TE, Sheridan E, Ward S. Reconsidering the Polypill for Management of Cardiovascular Risk Factors in Underserved Patients. *Current Cardiology Reports*. 2021;23(3):19. DOI: 10.1007/s11886-021-01448-9
35. Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A., Tolkacheva V.V. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21–30. [Russian: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Токачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21–30]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10170
36. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1427
37. Bennett A, Chow CK, Chou M, Dehbi H-M, Webster R, Salam A et al. Efficacy and Safety of Quarter-Dose Blood Pressure-Lowering Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2017;70(1):85–93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09202
38. Sever P, Dahlof B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *European Heart Journal*. 2006;27(24):2982–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl403
39. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *The Lancet*. 2018;392(10153):1127–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8
40. Simon A, Dézsi CA. Treatment of Hypertensive and Hypercholesterolaemic Patients with the Triple Fixed Combination of Atorvastatin, Perindopril and Amlodipine: The Results of the CORAL Study. *Advances in Therapy*. 2019;36(8):2010–20. DOI: 10.1007/s12325-019-01002-8
41. Forster T, Dézsi CA. Short-Term Cardioprotective Effects of the Original Perindopril/Amlodipine Fixed-Dose Combination in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results of the PAPA-CAD Study. *Advances in Therapy*. 2016;33(10):1771–81. DOI: 10.1007/s12325-016-0392-8
42. Dézsi CA. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: A subgroup analysis from the PAPA-CAD study. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(5):1902–9. DOI: 10.1177/0300060518760158

Ivana Purnama Dewi^{1,2,3}, Kresna Nugraha Setia Putra^{1,3}, Kristin Purnama Dewi^{1,4},
Louisa Fadri Kusuma Wardhani^{1,3}, Rerdin Julario^{1,3}, Budi Baktijasa Dharmadjati^{1,3}

¹ Airlangga University, Faculty of Medicine, Surabaya, Indonesia

² Duta Wacana Christian University, Faculty of Medicine, Yogyakarta, Indonesia

³ Dr. Soetomo General Hospital, Department of Cardiology and Vascular Medicine Surabaya, Indonesia

⁴ Dr. Soetomo General Hospital, Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Surabaya, Indonesia

SERUM URIC ACID AND THE RISK OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS: A SYSTEMATIC REVIEW

Uric acid (UA) is the end product of purine degradation in humans. It promotes inflammation via activation of pro-inflammatory cytokines and increases oxidative stress. The serum uric acid level has emerged as an independent risk factor of cardiovascular disease such as ventricular arrhythmias (VA). Here we had done a systematic review to assess the association between serum UA levels and the occurrence of VA. This systematic review included a total of four clinical studies with 99.383 patients for analysis. The scientific quality of all four studies was good. Three studies showed that serum uric acid levels were associated with VA in many populations. In contrast, one study with a large sample size evaluated that serum uric acid increases premature ventricle contraction prevalence. A significant association between serum uric acid level and VA was found in four studies ($p < 0.01$; $p < 0.101$; $p = 0.002$; $p = 0.008$). In conclusion, this systematic review shows an association between serum UA levels and VA.

Keywords Uric acid; hyperuricemia; ventricular arrhythmia; risk factor

For citations Ivana Purnama Dewi, Kresna Nugraha Setia Putra, Kristin Purnama Dewi, Louisa Fadri Kusuma Wardhani, Rerdin Julario, Budi Baktijasa Dharmadjati. Serum uric acid and the risk of ventricular arrhythmias: a systematic review. *Kardiologiia*. 2022;62(6):70–73. [Russian: Ивана Пурнама Деви, Кресна Нуграха Сетиа Путра, Кристин Пурнама Деви, Луиза Фадри Куsuma Вардхани, Рердин Джуларио, Буди Бактиджаса Дхармаджати. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и риск желудочковых аритмий: систематический обзор. *Кардиология*. 2022;62(6):70–73]

Corresponding author Budi Baktijasa Dharmadjati. E-mail: budibaktijasa@gmail.com

Introduction

Uric acid (UA) is the end product of purine degradation in humans. DNA and RNA are degraded into purine nucleotides and bases that are then metabolized via xanthine oxidase (XO) to xanthine and uric acid, forming reactive oxygen species (ROS). UA is synthesized endogenously, especially in the liver, intestines, muscles, and vascular endothelium. UA increases with the intake of red meat, seafood, fatty foods, alcohol, and sweet drinks containing sucrose or fructose.

The role of UA in cardiovascular disease (CVD) or cardiometabolic disease is still controversial. Several clinical and epidemiological studies show an association between UA and various disorders, including CVD, metabolic syndrome, and kidney disease [1]. Overproduction of UA, generated from purine metabolism, leads to hyperuricemia which has been proven to play an emerging role in the morbidity and mortality of various CVDs. Serum UA has also emerged as an independent risk factor for ventricular arrhythmias (VAs). UA can promote inflammation via activation of pro-inflammatory cytokines and increased ROS. The generation of ROS in these disorders can contribute to the induction of arrhythmias via multiple mechanisms, including altering cardiac ionic channels and cardiac cell death-associated ventricular dysfunction [2]. Oxidative-stress mediated tissue injury during ischemia and reperfusion may be related to both ischemia and to reperfusion-induced arrhythmias. However, little is known about the association between serum UA and

the occurrence of VAs. The purpose of this literature review was to determine whether UA is associated with risk of VAs.

Material and methods

Search strategy

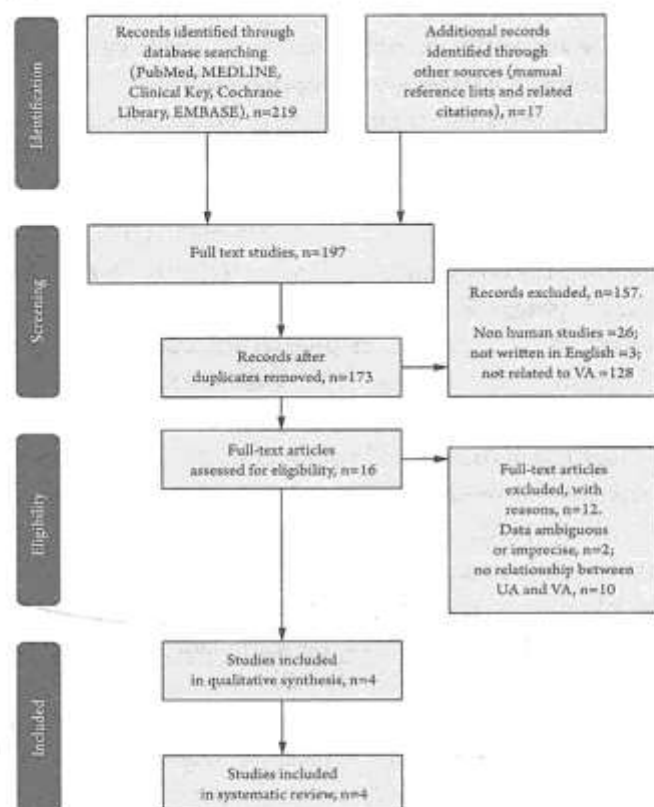
This study was conducted in a series of steps following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. These steps included searching for articles and assessing each article's quality, extracting and analyzing data, as well as summarizing and interpreting findings.

We searched for observational studies or trials that assessed UA as a predictor in VA. Major medical databases (PubMed, MEDLINE, Clinical Key, Cochrane Library, EMBASE) were systematically searched using keywords: uric acid, hyperuricemia, or ventricular arrhythmias and risk in the title, abstract, and medical subject heading (MeSH). The search was limited to clinical trials published within the last 10 yrs, written in English, and with full-text availability. Lists of references from the literature matching the inclusion requirements were also screened manually to find additional, relevant studies.

Article selection

Narrative review, editorials, commentaries, and consensus documents that did not include patient results or outcomes

Figure 1. PRISMA flowchart of literature search



were excluded. Studies were included if they contained primary details on patients' serum UA and VA incidence. Three investigators evaluated titles and abstracts prior to full text retrieval. The authors, publication year, location, research design, subject, study result, and VA incidence were all collected by two investigators from full-text publications. Details of the of literature search and selection of articles for inclusion in the review are shown in Figure 1.

Quality Assessment

The Newcastle Ottawa Scale (NOS) was used to measure the quality of the four included articles. Base on this quality score, none of these articles were excluded.

Data extraction

Data extracted from the included articles were tabulated, and then a narrative synthesis was undertaken to identify key themes in that literature.

Results

Four observational studies, one case-control study, and three cohort studies met our inclusion criteria with a total of 99,383 patients for analysis. These studies were conducted in Japan, China, and Turkey. The VA incidence varied in each study from a few (1.1%) to quite frequent (20.87%). The baseline characteristics of the included articles are presented in Table 1. The scientific quality of all four studies was good (Table 2). Three studies showed that

UA concentrations were associated with VAs in many types of patients. One study with a large sample size ($n=98,965$) found that UA increased prevalence of premature ventricle contractions (PVCs). A significant association between serum UA and VA occurrence was found in all four studies ($p<0.01$; $p<0.101$; $p=0.002$; $p=0.008$) (Table 3). Several limitations were present, including non-random trial assignment, small sample size, and insufficient follow-up duration.

Discussion

UA is commonly measured in clinical laboratories. Elevated serum UA concentration is thought to be associated with cardiac events, such as heart failure, myocardial infarction, angina pectoris, and atrial fibrillation (AF), and with total mortality [7]. Evidence of a relationship between increased serum UA concentration and VA is still sparse. In 1985, while investigating a potential arrhythmogenic effect of diuretic usage, McDonald et al. noticed a relationship

Table 1. Description of the studies included in this review

Authors	Year	Country	Method	Subjects	% VAs
Yamada et al. [3]	2012	Japan	Case control	167	16.2
Chen et al. [4]	2018	China	Cohort	98,965	1.1
Nodera et al. [5]	2018	Japan	Cohort	56	39
Ozylmaz et al. [6]	2018	Turkey	Cohort	115	20.9

Table 2. Newcastle Ottawa Scale

Authors	Selection	Comparability	Exposure	Total score	Overall grade
Yamada et al. [3]		**	**	8	Good
Chen et al. [4]	***	*	****	8	Good
Nodera et al. [5]	****	**	*	7	Good
Ozylmaz et al. [6]	****	**	**	8	Good

Table 3. Summary of results of the included reports

Authors	(OR*, HR**) 95% CI; p	Results
Yamada et al. [3]	OR 1.61; 95% CI 1.18–2.2; $p<0.01$	Uric acid concentration was an independent predictive factor for the occurrence of VT in LVH patient
Chen et al. [4]	OR 1.13; 95% CI 1.06–1.21; $p<0.001$	Serum uric acid was associated with the prevalence of PVCs
Nodera et al. [5]	HR 1.826; 95% CI 1.248–2.671; $p=0.002$	Uric acid might be a predictor of VT, providing a new aspect ICD implantation decision
Ozylmaz et al. [6]	$p=0.008$	Higher uric acid concentration was associated with higher VT incidence

*OR: Odds Ratio; **HR: Hazard Ratio.

between serum UA and ventricular ectopy [8]. The authors speculated that this might be attributed either to the diuretics, the studied population's comorbidities, or direct effects of UA on the ventricular myocardium.

It has been shown that an increase in serum UA is associated with the development of cardiovascular disease. Two main factors increase the concentration of serum UA, namely excretion impairment due to renal dysfunction and an increase in UA production by activation of the XO system. One study showed that UA and renal dysfunction markers, such as BUN and eGFR, were associated with VT occurrence [9]. In general, renal dysfunction increases serum UA. Many epidemiological studies have suggested that increasing serum UA through activation of the XO system is associated with the formation of oxidative stress and inflammatory mediators. UA inhibits NO formation and activates inflammatory mediators such as TNF- α and mitogen-activated protein kinase (MAPK), which further impairs endothelial function and smooth muscle cell proliferation [10]. UA is also involved in angiotensin II-mediated hypertrophy and hyperplasia of myocytes and vascular smooth muscle cells. Greater production of angiotensin II will affect fibrogenic cytokine expression and increase perivascular and interstitial fibrosis, resulting in increased myocardial fibrosis. UA is also known to be involved in myocardial pathogenesis, where oxidative stress and inflammatory mediators induce electrophysiology and structural remodeling of the atrial and ventricular myocardium [4].

Hyperuricemia is common in hypertensive patients. Several large studies have shown that increased UA is associated with the emergence of left ventricular hypertrophy (LVH) in essential hypertension [11]. On the other hand, LVH is an important predictor of ventricular tachyarrhythmias (VT) and sudden cardiac death. One study showed that an increase in serum UA had the strongest association with the occurrence of VT in patients with LVH [12]. Radovanovic, et al. recently reported that UA was associated with the left ventricular remodeling in patients with chronic ischemic heart failure [13]. Chen, et al. also revealed a similar correlation between UA and ventricular remodeling in mice with myocardial infarction subjected to experimental hyperuricemia [14]. These results suggest that serum UA level is a helpful marker for predicting ventricular arrhythmias in patients with LVH. However, the exact mechanism has not been fully elucidated.

It has been shown that cardiomyopathy is associated with oxidative stress, i.e., an imbalance between the production and neutralization of ROS. Several experimental studies have shown that oxidative stress can induce focal activity and reentry processes and cause VT [15]. Serum UA is a metabolic product in the final stage of purine metabolism, and it is produced through the action of XO, an enzyme involved in oxidative processes [16]. Thus, a high serum UA concentration is a marker of oxidative stress and inflammation.

Although impaired excretion due to renal dysfunction increases serum UA concentrations, renal parameters such as BUN and eGFR do not impact implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy appropriate for VT [5].

Some argue that abnormal fibrosis associated with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) that triggers ventricular arrhythmias. Methods for evaluating cardiac fibrosis include measuring galectin-3 and fragmented QRS (fQRS). Galectin-3 is a beta-galactoside-binding lectin that is expressed by macrophages. Recent studies have shown that galectin-3 concentration is elevated in diseases associated with heart inflammation and fibrosis [17]. The fQRS complex seen on a 12-lead EKG is related to myocardial fibrosis and to a high risk of sudden cardiac death (SCD) in HCM patients. Özyılmaz, et al. showed that UA values correlate positively with the risk of HCM and SCD [18]. Serum UA concentrations correlate with serum galectin-3 concentrations, and high UA concentrations seem to be associated with increased frequency of fQRS, VT, and the need for CPR and an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) [18].

One study found a correlation between serum UA and PVCs in patients without myocardial infarction or stroke [19]. A gender-specific analysis found a significant correlation between elevated serum UA concentrations and PVC prevalence in men but not in women [4]. This is consistent with the report by Nakanishi et al. that showed a positive correlation of serum UA with cardiovascular morbidity and mortality in a large male population, but not in women [20]. Also, Sun, et al. found that an independent association between serum UA and AF was significant in males [21]. In contrast, two previous studies, namely by Freedman, et al. [22] and Levine, et al. [23], showed that hyperuricemia is a risk factor for cardiovascular events in women, but not in men. Thus, it is likely that a sex-specific mechanism may underlie the association between serum UA and cardiovascular disease. The difference between the findings from various studies can be related to ethnic and territorial specificity [4]. In addition, it is likely that the incidence of PVC may be associated with adverse ventricular remodeling associated with UA. However, the exact mechanism underlying the UA association remains to be investigated.

In addition, a study demonstrated that treatment with allopurinol was a predictor of improved survival. However, this association does not prove causality. Recently, Singh and Cleveland investigated whether use of allopurinol was associated with a reduction in the risk of VA [24]. Their study of 28,775 cases of new allopurinol use showed that allopurinol was associated with a hazard ratio of VA of 0.82 (95% CI 0.76–0.90). More prolonged use was significantly associated with a lower multivariate-adjusted hazard ratio: 1–180 d, 0.96 (95% CI 0.85–1.08); 181 d to 2 yrs, 0.76 (95% CI 0.68–0.85); > 2 yrs, 0.72 (95% CI 0.60–0.87). A longer duration of allopurinol treatment was associated with greater VA hazard reduction.

Conclusion

This literature review found evidence of an association between uric acid concentration and ventricular arrhythmias. However, further studies with improved research methodology are required to prove causality rather than only association. Additional studies are required to determine the ability of uric acid-lowering therapy to reduce ventricular arrhythmias.

Author contribution

IPD and KPD conceived the idea and designed the report. IPD and KNSP were major contributors in writing

the manuscript. IPD and LFKW edited the manuscript for publication. RJ and BBD supervised the article content. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 10/04/2021

REFERENCES

1. Liu T, Zhang X, Korantzopoulos P, Wang S, Li G. Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Internal Medicine*. 2011;50(8):799–803. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4587
2. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T et al. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2011;151(2):143–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.05.002
3. Yamada S, Suzuki H, Kamioka M, Kamiyama Y, Saitoh S-I, Takeishi Y. Uric Acid Increases the Incidence of Ventricular Arrhythmia in Patients with Left Ventricular Hypertrophy. *Fukushima Journal of Medical Science*. 2012;58(2):101–6. DOI: 10.5387/fms.58.101
4. Chen Y, Wu S, Li W, Wang B, Lv H, Yang X et al. Gender-Related Association of Serum Uric Acid Levels with Premature Ventricular Contraction. *International Heart Journal*. 2018;59(6):1246–52. DOI: 10.1536/ihj.17-474
5. Nodera M, Suzuki H, Matsumoto Y, Kamioka M, Kaneshiro T, Yoshishisa A et al. Association between Serum Uric Acid Level and Ventricular Tachyarrhythmia in Heart Failure Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Cardiology*. 2018;140(1):47–51. DOI: 10.1159/000488851
6. Özyılmaz S, Satılmışoğlu MH, Gül M, Uyarel H, Serdar A. Assessment of the Association Between serum Uric Acid level and the Predicted Risk Score of Sudden Cardiac Death at Five Years in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2017;46(2):111–20. DOI: 10.5543/tkda.2017.60094
7. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric Acid as a Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Congestive Heart Failure*. 2011;17(1):25–30. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x
8. Giannopoulos G, Angelidis C, Deftereos S. Gout and arrhythmias: In search for causation beyond association. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2019;29(1):41–7. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.06.004
9. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(3):362–70. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017
10. Deng Y, Liu F, Yang X, Xia Y. The Key Role of Uric Acid in Oxidative Stress, Inflammation, Fibrosis, Apoptosis, and Immunity in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8: 641136. DOI: 10.3389/fcvm.2021.641136
11. Letsas KP, Korantzopoulos P, Filippatos GS, Mihos CC, Markou V, Gavrielatos G et al. Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic journal of cardiology*. 2010;51(3):209–13. PMID: 20515852
12. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. Uric Acid, Left Ventricular Mass Index, and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2006;47(2):195–202. DOI: 10.1161/01.HYP.0000200033.14574.14
13. Radovanovic S, Savic-Radojevic A, Pekmezovic T, Markovic O, Memon L, Jelic S et al. Uric Acid and Gamma-glutamyl Transferase Activity Are Associated with Left Ventricular Remodeling Indices in Patients with Chronic Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2014;67(8):632–42. DOI: 10.1016/j.rec.2013.11.017
14. Chen C-C, Hsu Y-J, Lee T-M. Impact of elevated uric acid on ventricular remodeling in infarcted rats with experimental hyperuricemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(3):H1107–17. DOI: 10.1152/ajp-heart.01071.2010
15. Canton M, Menazza S, Sheeran FL, Polverino de Lauro P, Di Lisa F, Pepe S. Oxidation of Myofibrillar Proteins in Human Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(3):300–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.058
16. Sovari AA, Iravanian S, Dolmatova E, Jiao Z, Liu H, Zandieh S et al. Inhibition of c-Src Tyrosine Kinase Prevents Angiotensin II-Mediated Connexin-43 Remodeling and Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(22):2332–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.048
17. De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hill-egge HL et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Annals of Medicine*. 2011;43(1):60–8. DOI: 10.3109/07853890.2010.538080
18. Özyılmaz S. Assessment of the association between the presence of fragmented QRS and the predicted risk score of sudden cardiac death at 5 years in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2017;18(1):54–61. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7593
19. Qin L, Yang Z, Gu H, Lu S, Shi Q, Xing Y et al. Association between serum uric acid levels and cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese individuals. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(1):26. DOI: 10.1186/1471-2261-14-26
20. Nakanishi N, Li W, Fukuda H, Takatorige T, Suzuki K, Tatara K. Multiple Risk Factor Clustering and Risk of Hypertension in Japanese Male Office Workers. *Industrial Health*. 2003;41(4):327–31. DOI: 10.2486/indhealth.41.327
21. Sun G-Z, Guo L, Wang J, Ye N, Wang X-Z, Sun Y-X. Association between hyperuricemia and atrial fibrillation in rural China: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):98. DOI: 10.1186/s12872-015-0089-y
22. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *American Journal of Epidemiology*. 1995;141(7):637–44. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117479
23. Levine W, Dyer A, Shekelle R, Schoenberger J, Stamler J. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: Findings of the Chicago heart association detection project in industry. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1989;42(3):257–67. DOI: 10.1016/0895-4356(89)90061-9
24. Singh JA, Cleveland J. Allopurinol and the risk of ventricular arrhythmias in the elderly: a study using US Medicare data. *BMC Medicine*. 2017;15(1):59. DOI: 10.1186/s12916-017-0816-6

Li-ping Xie¹, Zheng-ren Du², Chen Ying¹, Yan-jin Wei²

¹ Weifang Medical University, Department of Clinical Medicine, Shandong, China

² Linyi People's Hospital, Department of Cardiovascular Medicine, Shandong, China

ACUTE AORTIC DISSECTION WITH RIGHT-SIDED CHEST AND BACK PAIN ACCOMPANIED BY LEFT-SIDED LIMB DYSKINESIA

We retrospectively studied the diagnosis and treatment of a case of AAD misdiagnosed as stroke since atypical symptoms as the first manifestation, and discussed the clinical features and manifestations, diagnosis, and differential diagnosis of the case in the context of relevant domestic and international literature. The patient, a 49-year-old male with herpes zoster for more than 1 month, presented with sudden onset of right-sided chest and back pain, accompanied by numbness and weakness of the left limb, and was tentatively diagnosed with post-herpetic neuralgia combined with stroke due to the history of herpes zoster. Non-specific ST-T alterations, D-dimer 20 µg/ml, and non-traumatic angiographic findings in the transthoracic and abdominal aorta demonstrated slight thickening of the patient's ascending aorta, and the lumen of the root sinus region showed intimal flap formation with a larger pseudocoel and smaller true lumen, which ultimately confirmed the diagnosis of acute aortic coarctation with atypical presentation. So clinicians need to improve their basic theoretical knowledge, strengthen the understanding of AAD, focus on physical examination, improve relevant auxiliary examinations expeditiously, and pay attention to the significance of specific auxiliary examinations in order to decrease misdiagnosis and missed diagnosis of atypical manifestations of AAD patients.

Keywords Acute aortic dissection; acute myocardial infarction; herpes zoster; atypical symptoms

For citations Li-ping Xie, Zheng-ren Du, Chen Ying, Yan-jin Wei. Acute aortic dissection with right-sided chest and back pain accompanied by left-sided limb dyskinesia. *Kardiologiia*. 2022;62(6):74–76. [Russian: Ли-пин Се, Чжэн-жэнь Ду, Чен Ин, Янь-Цзинь Вэй. Острое расслоение аорты с правосторонней болью в грудной клетке и спине, сопровождающейся левосторонней дискинезией конечности. *Кардиология*. 2022;62(6):74–76]

Corresponding author Yan-jin Wei. E-mail: weijianjin1968@126.com

Introduction

Acute aortic dissection (AAD) is a devastating aortic disease that is an extremely critical cardiovascular emergency, which can be life-threatening [1]. During recent years, the clinical incidence of AAD has been increasing, and its incidence is higher in men than in women [2]. A small number of patients have atypical clinical manifestations, and these are easily misdiagnosed and may lead to death due to delayed, correct diagnosis and treatment. Here we report a case of aortic dissection with atypical clinical manifestations.

Clinical Data

Brief Description of the Case

The male patient was a 49-yr-old farmer. Past medical history: Hypertension, unclear medication history, and unknown blood pressure control; a 1-mo-history of herpes zoster. Patient denied history of smoking or alcohol consumption. Complaint: Patient was admitted to the emergency service at 07:21 a.m. on July 12, 2020, with right-sided chest and back pain, together with left-sided limb immobility of 5-hr-duration. No previous history of similar illnesses was reported. Upon rising at 5:00 a.m., the patient had suddenly developed right-sided chest and back pain, combined with numbness and weakness of the left limbs, difficulty standing and walking, and occasional dizziness. There was no

difficulty in swallowing or other symptoms, such as syncope, radiating pain elsewhere, profuse sweating, nausea, vomiting, or urinary and fecal incontinence.

Examination Results

The patient presented to our emergency center at 07:21 a.m. on the same day. Electrocardiographic (ECG) examination showed sinus rhythm with nonspecific ST-segment and T wave (ST-T) changes. Laboratory tests: D-dimer, 20 µg/ml; fibrinogen equivalent unit (FEU), 0–0.5 µg/ml; troponin-T, 0.005 ng/ml (0–0.014 ng/ml); ischemic modified protein, 82 U/ml (0–77.6 U/ml). Routine blood values and coagulation function did not show apparent abnormalities. Imaging examination: angiography displayed no distinct abnormalities in the cranial computed tomography (CT) scan, which was consistent with cerebral arteriosclerosis and localized calcification in the wall of the cavernous sinus segment of the bilateral internal carotid artery. Physical examination: Body temperature, 36.3°; heart rate, 78/min, rhythmical; strong heart sounds, no murmurs; respiration, 15/min; blood pressure, 91/36 mmHg; weight 75 kg; clear consciousness; poor mental health; bilateral nasolabial fold symmetry; bilateral pupils equal in size and round; existing light reflex; clear breath sounds in both lungs, no rales; skin herpes on the right thoracic back and posterior back; right upper abdominal pressure pain, no rebound pain; no abdominal muscle tension; muscle strength of the limbs, –

5 grade; bilateral muscle tone, moderate; bilateral baroreflex sign, negative; meningeal stimulation sign, negative.

Diagnosis and treatment

Preliminary emergency diagnosis: stroke pending, post-herpetic neuralgia, hypotension. AMI could not be excluded. Initially treated as stroke and hypotension. Hypotension was gradually corrected. At 08:40 a.m., results of cardiac ultrasound indicated: 1) Aortic dissection (DeBakey type I); 2) Valvular degeneration; 3) Mitral regurgitation (mild); 4) Aortic regurgitation (severe). Medication for stroke was discontinued. Considering the patient's critical condition and risk of immediate respiratory and cardiac arrest, emergency surgery was recommended, as well as computed tomography angiography (CTA) of the thoracoabdominal aorta and the coronary artery.

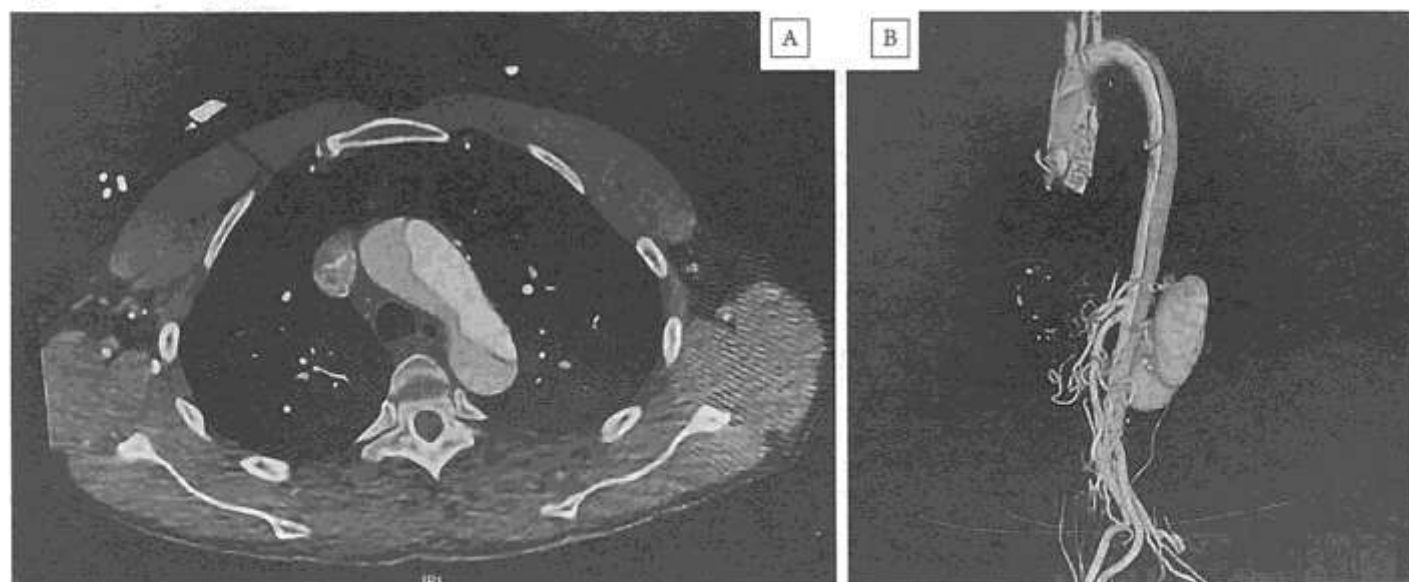
At 09:30 a.m., the CTA of the thoracoabdominal aorta and coronary artery revealed: 1) DeBakey type I aortic dissection with right cephalic-arm trunk involvement. The ascending aorta was slightly thickened, and the lumen of the ascending aorta root sinus region showed formation of an intimal flap with a visible entrance, a larger pseudocoel with a lower density, and a smaller true lumen with a higher density; the right and left coronary arteries were not involved; the aforementioned torn intima continued to the lower end of the abdominal aorta. Inward displacement of intimal could also be seen in the right cephalothoracic trunk lumen; 2) Aortic atherosclerosis; 3) Possible left renal artery embolism; 4) Limited emphysema in the upper lobes of both lungs; 5) Multiple hypodense hepatic shadows, possible hepatic cyst; 6) Bilateral hypointense shadow in the adrenal region; 7) Multiple calcified plaques in the proximal and middle segments of the left anterior descending coronary branch, with no evident luminal stenosis. See Figure 1.

The patient was transferred from the emergency department to the cardiac surgery department at 10:37 a.m. on July 12. We recommend immediate surgical treatment. From 12:30 p.m. to 8:47 p.m. on July 13, the patient underwent aortic valve replacement and ascending aortic replacement with coronary artery grafting (Bentall procedure) under general anesthesia. Postoperatively, the patient suffered from persistent bleeding and underwent open-heart hemostasis under general anesthesia from 00:00 a.m. to 02:30 a.m. on July 14. Continuous treatments were given, including cardiac monitoring, ventilator-assisted breathing, transfusion of concentrated red blood cells, anti-infection, etc. Biochemical examination exhibited hepatic and renal insufficiency, which was treated with liver preservation. On July 15, the patient's family requested that the patient be discharged from the hospital. Discharge diagnosis: 1) Aortic dissection type A; 2) Hepatic insufficiency; 3) Renal insufficiency; 4) Hypertension. Discharge instruction: Continued inpatient treatment was recommended. The patient died 2 days after discharge.

Discussion

Pape and Awais et al. [3] analyzed data from 4 428 patients in 28 international aortic dissection registries and found that the postoperative mortality rate was 18% for Acute type A aortic dissection (ATAAD). A retrospective study of Zhu et al. [4] of patients treated at Stanford University over 50 yrs showed that the 30-day and 1-year mortality rates for contemporary ATAAD patients were 9.4% and 11.8%, respectively. Postoperative complication of stroke is common in ATAAD [5]. The present case was ATAAD, and death within a week may have been due to complications, such as stroke, acute heart failure, and multiple organ failure, i.e., failure of liver or kidney function, and to improper care.

Figure 1. CTA imaging of the thoracic and abdominal aorta



The main symptom in most AAD patients is an acute attack of chest pain, which is mostly knife-like, needle-like, or tearing, usually persistent and unbearable, and poorly treated with opioids, such as morphine. Some patients may experience shock-like symptoms, such as pallor, sweating, cold skin on the extremities, and poor perfusion. Although there are typical incidences of severe chest pain, hypotension, and syncope, there are often atypical manifestations [2], such as the presence of neurological and digestive system symptoms. Thus, the differential diagnosis is quite difficult, and AAD is likely to be misdiagnosed as AMI [6].

In the present case, the patient was a middle-aged male with an atypical clinical presentation, a previous history of hypertension, and a 1-mo-history of herpes zoster. In addition, there was acute morning right-sided chest and back pain, and left-sided limb immobility, as the main manifestations. From the perspective of common and multiple diseases, it is often thought of clinically that the following five diseases should be considered as a priority: 1) AMI. This disease could be highly suspected due to the patient's violent and persistent chest and back pain, his previous history of hypertension, stable and normal early troponin-T, and an ECG suggesting ST-T changes [7]. However, patients with AMI present with prodromal symptoms before the onset, but have no left-sided limb immobility, so AMI could have been precluded. 2) Acute pulmonary embolism. This is mainly manifested by respiratory signs, such as dyspnea and shortness of breath, accompanied by chest pain and hemoptysis [8]. In this case, there was chest pain but no obvious dyspnea. Therefore, this evidence did not support acute pulmonary embolism. 3) Stroke. This patient had left-sided limb immobility

and difficulty walking, similar to an acute stroke, but no manifestations of impaired consciousness or cognitive dysfunction were displayed. The examination was negative for meningeal stimulation signs and no abnormalities were seen on the cranial CT. Thus, the stroke hypothesis could have been excluded. 4) Post-herpetic neuralgia. These patients have a variety of clinical manifestations and may also suffer from persistent and intense chest and back pain [9]. The patient, in this case, had a 1-mo-history of herpes zoster 1, and the examination revealed skin herpes on the right side of the chest and back. Nevertheless, the other clinical manifestations of the patient could not have been explained post-herpetic neuralgia. 5) Acute abdomen. This condition is evident from abdominal pain that can radiate to the chest and back and is usually accompanied by nausea and vomiting, features which are not consistent with the clinical findings in this case.

Physicians should consider the possibility of AAD or aortic aneurysm after excluding the above listed common diseases. The significantly elevated serum D-dimer in the present case implied a great possibility of AAD [10].

Conclusion

AAD is an acute and critical cardiovascular disease with high lethality and likely misdiagnosis. Clinicians should avoid inertia thinking and focus on D-dimer levels, early cardiac ultrasound implications, and thoracoabdominal aortic CTA imaging as significant information for the differential diagnosis.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 09/09/2021

REFERENCES

- Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *The Lancet*. 2008;372(9632):55–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60994-0
- Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, Nicholson J, Trimarchi S, Eagle KA. Acute Aortic Dissection and Intramural Hematoma: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;316(7):754–63. DOI: 10.1001/jama.2016.10026
- Pape LA, Awais M, Woznicki EM, Suzuki T, Trimarchi S, Evangelista A et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(4):350–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.029
- Zhu Y, Lingala B, Baiocchi M, Tao JJ, Toro Arana V, Khoo JW et al. Type A Aortic Dissection – Experience Over 5 Decades: JACC Historical Breakthroughs in Perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(14):1703–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.061
- Zhang L, Yu C, Yang X, Sun X, Qiu J, Jiang W et al. Hybrid and frozen elephant trunk for total arch replacement in DeBakey type I dissection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;158(5):1285–92. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.020
- Wang X, Zhao FY. Concurrent interventional therapy for acute myocardial infarction complicated by Stanford B aortic dissection in one case. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*. 2021;13(2):246–7. [Av. at: http://lib.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7104202780&from=Qikan_Search_Index]. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2021.02.28
- Arora G, Bittner V. Chest Pain Characteristics and Gender in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reports*. 2015;17(2):5. DOI: 10.1007/s11886-014-0557-5
- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(7):1251–61. DOI: 10.1111/jth.13694
- Ngo AL, Urits I, Yilmaz M, Fortier L, Anya A, Oh JH et al. Postherpetic Neuralgia: Current Evidence on the Topical Film-Forming Spray with Bupivacaine Hydrochloride and a Review of Available Treatment Strategies. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):2003–16. DOI: 10.1007/s12325-020-01335-9
- Yu XY, Wang B, Pei Y, Hao X, Lu J, Zhang JC. Significance of plasma D-dimer levels in differentiating acute Stanford A-type aortic coarctation from non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Chinese Journal of Modern Medicine*. 2020;30(6):36–40. [Av. at: <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgxdyxxz202006009>]. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.06.007

ATTR-КМП — ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

ВИНДАМЭКС® ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ С МЕНЬШЕЙ ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ^{1*}

Виндамэкс® — первое и единственное лекарственное средство в России для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП)¹⁻³

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших Тафамидис, была сопоставима с частотой в группе плацебо¹



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше о диагностике и лечении ATTR-КМП



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИНДАМЭКС®. Международное непатентованное название: тафамидис. Форма выпуска: капсулы 61 мг. 3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия. Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы. Показания к применению: Препарат Виндамэкс показан для лечения транстретинового амилоидоза, обусловленного транстретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Особые указания¹: Женщинам, способным к деторождению, следует использовать надежные методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжать применение надежного метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения лечения тафамидисом. Тафамидис следует добавлять к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в ином лечении, включая необходимость трансплантации органа, как часть стандарта оказания медицинской помощи. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса при трансплантации органов, применение тафамидиса следует прерывать у пациентов, которым проводится трансплантация органа. Может возникнуть повышение показателей функциональной печеночной пробы и снижение уровня трансаминаз. Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбитола в каждой капсуле. Сорбитол является источником фруктозы. Следует учитывать адаптационный эффект принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для перорального применения при одновременном применении. Способ применения и дозы²: Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Если у пациента имеется специфический медицинский анамнез или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить AL-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих инструментов оценки, таких как сцинтиграфия с остеополюсцирующими радиофармацевтическими препаратами и анализы крови/мочи и/или гистологическое исследование биоптата, а также генотипирование транстретина (TTR) для того, чтобы охарактеризовать процесс как дикого типа или наследственный. Рекомендуемая доза препарата Виндамэкс составляет одну капсулу 61 мг тафамидиса внутрь один раз в сутки. Доза приема внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разжевывая. Препарат Виндамэкс можно принимать в независимости от приема пищи. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглюмина. Тафамидис и тафамидис метглюмин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Применение Виндамэкса следует начинать как можно раньше в течение заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если обусловленное амилоидом повреждение сердца является более выраженным, или в случае класса II по NYHA, решение о начале или продолжении терапии должно приниматься на усмотрение врача, обладающего знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом IV по NYHA. Если после приема препарата возникает рвота, и в рвотных массах обнаруживается непереваренная капсула Виндамэкса, то при возможности следует принять дополнительную дозу Виндамэкса. Если капсула не обнаружена, то нет необходимости принимать дополнительную дозу и следует вернуться к обычному режиму приема препарата на следующий день. Побочное действие: Режим профиля безопасности. В данных по безопасности отражены уровни воздействия у 176 пациентов с ATTR-КМП, которые получили по 80 мг (которые принимались как 4 × 20 мг) тафамидиса метглюмина ежедневно в 30-месячном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с установленным диагнозом ATTR-КМП. Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших лечение с применением 80 мг тафамидиса метглюмина, была сходной и сопоставимой с плацебо. О следующих нежелательных явлениях сообщалось чаще у пациентов, получавших лечение тафамидисом метглюмином в дозе 80 мг, в сравнении с плацебо: метеоризм (8 пациентов (4,5 %) в сравнении с 3 пациентами (1,7 %)) и повышение значимых функциональных печеночных проб (6 пациентов (3,4 %) в сравнении с 2 пациентами (1,1 %)). Причиной следственной связи не была установлена. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглюмина. Тафамидис и тафамидис метглюмин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг отсутствуют, так как эта лекарственная форма не оценивалась в данном спонсором плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Срок годности: 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: По рецепту. * Полная информация по применению лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеется противопоказание. Перед назначением виндамэкса, плаквилуса, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамэкс® ДП-007319. ООО «Пфайзер Инновации», 123112 Москва, Пресненский наб., д. 10, б/д «Вашин на Набережной» (блок С), Телефон: +7 (495) 287-5000, <https://www.pfizer.ru>

* Виндамэкс® 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метглюмина. Тафамидис и тафамидис метглюмин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг.
1. Maurer MS, Schwartz JM, Gundacker R, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндамэкс ДП-007319
3. https://ghs.commedinfo.com/ghs_New_v2.aspx?sectionid=33562727-e640-4eb7-b38d-48d94b6bc876

Pfizer
ООО «Пфайзер Инновации»
123112, Москва, Пресненский наб., д. 10, б/д
«Вашин на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00
PP-VDM-RUS-0030, 01.10.2021



Служба медицинской информации
Pfizer: MedInfo.Russia@pfizer.com,
www.pfizermedinfo.ru

Виндамэкс®
(тафамидис)
капсулы 61 мг

Эликвис®

апиксабан

На всех этапах ведения пациентов с венозной тромбоэмболией^{1,2}

Удобный прием с первого дня лечения: всегда два раза в день независимо от приема пищи!³

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, СОР %

РЕЦИДИВ ВТЭ ИЛИ СМЕРТЬ ОТ ВТЭ, СОР %



- Не требуется инъекций НМГ
- Короткий период применения высокой дозы (7 дней)
- Эффективность сопоставима с инъекционным НМГ при лечении острой ВТЭ¹
- Безопасность, сопоставимая с плацебо в продолженной профилактике²

ЛЕЧЕНИЕ

10 мг 2 раза в день
ОСТРАЯ ФАЗА
7 дней

5 мг 2 раза в день
ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
Как минимум 3 месяца*

2,5 мг 2 раза в день
ПРОДОЛЖЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА
Как минимум 6 месяцев

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственным клапаном сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение хронической болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация артериях сосудов или выраженное внутримозговое изменение сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапией апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проницаемости центрального венозного или артериального катетера. Бромоидный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани глазного яблока), кровоподтеки, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимается внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или глицерине) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или глицерине до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не применяли ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии. Для достижения антикоагулянтного эффекта возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг два раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение наружной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг два раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг два раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-020207, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К, НМГ – низкомолекулярный гепарин, СДР – снижение относительного риска, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

* Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, predisposing к рецидивированию (т.е. predisposing к рецидивированию), травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявления ТГВ и/или ТЭЛА, при которых она должна продолжаться как минимум 3 месяца. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдотексан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы (IQVIA MIDAS). *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10⁴. 1. Agnelli G et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // N Engl J Med. 2013 Aug 29; 369 (9): 799–808. 2. Agnelli G et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism // N Engl J Med. 2013 Feb 21; 368 (8): 699–708. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®, Рег. уд. №: ЛП-020207, ЛП-001475. 4. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-in/Sell-out data. 5. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 6. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoteksan QD, rivaroxaban QD).



Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах
Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации».
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru