



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Пероральный прием
ингибиторов тирозинкиназы
и ингибиторов мишени
рапамицина млекопитающих
связан с кардиотоксическими
эффектами

Обзор международных
клинических
исследований
в кардиологии
за 2014 год

Факторы, влияющие
на повышение
уровня фолликуло-
стимулирующего
гормона у женщин
с сердечно-сосудистой
патологией

Главный редактор: **Оганов Р.Г.**
Зам. главного редактора: **Мамедов М.Н.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**
Richard Williams

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Департамент здравоохранения города Москвы
Министерство здравоохранения Московской области
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

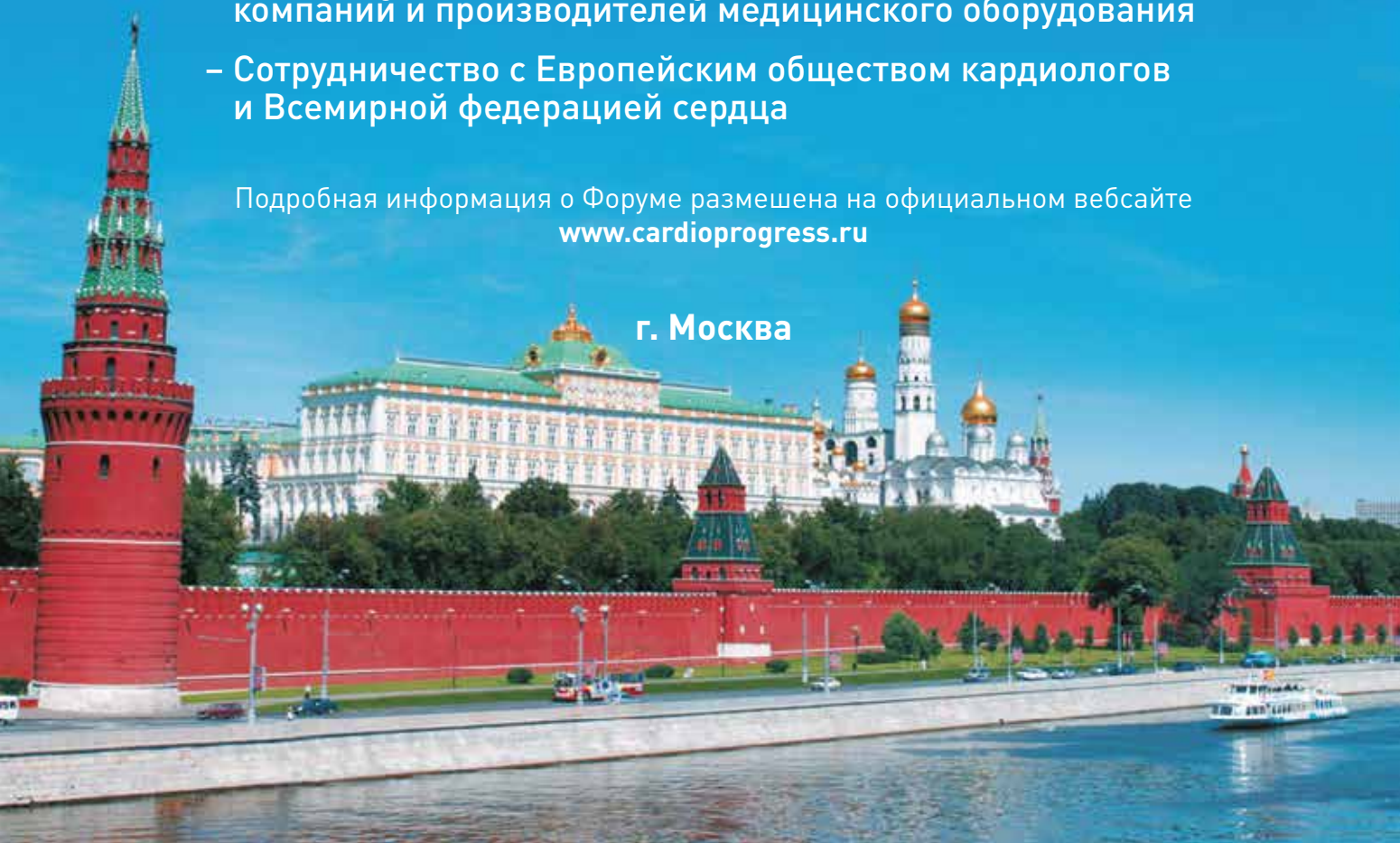
IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

30 марта – 1 апреля 2015 г.

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размешена на официальном вебсайте
www.cardioproggress.ru

г. Москва



**Международный журнал сердца
и сосудистых заболеваний
Издание Фонда содействия развитию
кардиологии «Кардиопрогресс»**

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору.

Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте. Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте www.cardioproggress.ru.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Оганов Р.Г., Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мамедов М.Н., Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Киселева Н.В., Россия

ПОМОЩНИК ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Anna Artyeva, Великобритания

ГЛАВНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

КОНСУЛЬТАНТ ПО СТАТИСТИКЕ

Деев А.Д., Россия

**МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ**

Adnan Abaci, Турция

Berndt Luderitz, Германия

Dusko Vulic, Босния и Герцеговина

Митченко Е.И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Banach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Rafael Bitzur, Израиль

Канорский С.Г., Россия

Seth Baum, США

Хирманов В.Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю.А., Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК

Алымов Ю.В., Россия

КОРРЕКТОР

Чекрыгина Л.Л., Россия

Контактная информация:

Адрес фонда «Кардиопрогресс» и редакции:
127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6,
стр. 2, оф. 213

Телефон редакции: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт: www.cardioproggress.ru

Письма в редакцию отправлять по адресу:
Мамедов Мехман, заместитель главного
редактора: editor.ihvdj@gmail.com
Статьи для публикации отправлять
по адресу:
Anna Artyeva, помощник редактора:
submissions.ihvdj@gmail.com

©Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

Отпечатано в России

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс»

Том 2, номер 4, ноябрь 2014

Содержание

Обращение главного редактора2

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий: прогнозирование и предупреждение прогрессии к постоянной форме аритмии
Канорский С.Г.3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Пероральный прием ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих связан с кардиотоксическими эффектами
Asawaer M., Riaz I. bin, Carli S., Singh P.12

Обзор международных клинических исследований в кардиологии за 2014 год
Оганов Р.Г., Канорский С.Г., Мамедов М.Н.26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Факторы, влияющие на повышение уровня фолликулостимулирующего гормона у женщин с сердечно-сосудистой патологией
Исаева А.С., Высоцкая Е.В., Страшненко А.Н., Бондарь Т.Н.36

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Нарушение работы бивентрикулярного имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора при радиочастотном воздействии в ходе абляции источника желудочковой тахикардии у пациента с искусственным контролем сердечного ритма
Güler E., Kızılırmak F., Güler G. B., Kılıçaslan F.44

ОТЧЕТ О КОНГРЕССЕ

Итоги Всемирного конгресса кардиологов48

Инструкция для авторов50



Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Настоящий номер журнала, как и предыдущие, посвящен различным проблемам кардиоваскулярной патологии, а также обзору международных клинических исследований, представленных на Европейском конгрессе кардиологов в 2014 г.

В обзорной статье о побочных эффектах ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов мишени рапамицина, используемых при лечении онкологических больных, показан их кардиотоксический эффект, в частности влияние на довольно частое развитие артериальной гипертонии, предложены подходы к уменьшению неблагоприятного воздействия.

В трех статьях изложены проблемы терапии конкретных клинических состояний:

- электромагнитные помехи при лечении нарушений ритма с помощью радиочастотной абляции;
- разработка метода прогнозирования наступления репродуктивного старения и развития осложнений климактерия, с помощью определения спектра половых гормонов;
- прогрессирование фибрилляции предсердий от пароксизмальных к постоянным формам, рассмотрение доступных вариантов лечения, их эффективность и безопасность.

В обзорной статье кратко изложены результаты 28 международных клинических исследований, представленных в рамках сессий Hot Line на Конгрессе Европейского общества кардиологов в 2014 г.

Надеюсь, что содержание этого номера будет интересным и полезным для всех врачей, занимающихся кардиоваскулярной патологией. Приглашаю всех к сотрудничеству с журналом, ждем от вас оригинальных статей, обзоров литературы, дискуссий, мнений по проблеме, рекомендаций по лечению и профилактике.

Р.Г. Оганов

Главный редактор журнала, Президент
Фонда «Кардиопрогресс»



Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий: прогнозирование и предупреждение прогрессии к постоянной форме аритмии

Канорский С.Г.*

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4

Автор:

Канорский Сергей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ППС Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме

Одной из реально достижимых целей лечения больных с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) должно являться предупреждение прогрессии к постоянной форме этой аритмии, которая ассоциируется с повышением риска осложнений и ухудшением прогноза. В настоящем обзоре представлены легко определяемые предикторы прогрессии ФП, рассматриваются доступные варианты лечения, их эффективность и безопасность. Ранние и активные мероприятия по восстановлению и поддержанию синусового ритма с помощью фармакологических и немедикаментозных методов будут препятствовать развитию субстрата аритмии, тормозить прогрессию от пароксизмальной к постоянной форме ФП с потенциально благоприятным влиянием на прогноз.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, прогрессия, лечение.

Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: prediction and prevention of progression to permanent form of arrhythmia

Kanorskiy S.G.

Author:

Sergey G. Kanorskiy, MD, Professor, Head of the Department of Therapy № 2 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Summary

A realistic objective for treatment of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF) should be to prevent its progression to a permanent form of arrhythmia, which is associated with an increased risk of complications and worsening prognosis. This review presents easily identifiable predictors of AF progression, reviews available treatment options, and their efficacy and safety. Early and active measures to restore and maintain sinus rhythm by pharmacological and non-drug methods will prevent the development of arrhythmia substrate; inhibit the progression from paroxysmal to permanent AF, with potentially beneficial effects on prognosis.

Keywords

Atrial fibrillation, progression, treatment

Сокращения:

ДИ – доверительный интервал

ОР – относительный риск

ФП – фибрилляция предсердий

За период с 1990 по 2010 г. распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в мире, связанные с ней заболеваемость и смертность, несмотря на все усилия медицинской науки и здравоохранения, увеличились в ~ 2 раза [1]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Западной Европе, ФП выявляется в общей популяции в 2,0–4,7% случаев [2]. Согласно прогнозам к 2050 г число больных с ФП может возрасти еще в > 2 раза [3]. ФП является одной из главных причин инсульта, хронической сердечной недостаточности, даже у больных в возрасте < 65 лет без сопутствующих заболеваний сопровождается повышением смертности в 2 раза по сравнению с населением в целом [4].

В шести рандомизированных клинических исследованиях у больных с ФП: PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation), AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management), RACE (Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation), STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation), HOT CAFÉ (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation), AF CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure), тактика лечения с целью восстановления и поддержания синусового ритма не снижала смертность

по сравнению с тактикой урежения частоты желудочковых сокращений при сохранении ФП. Такой результат связан как с недостаточной эффективностью и безопасностью современных антиаритмических препаратов, так и с ограничениями дизайна перечисленных проектов [5]. В указанные работы включали пожилых пациентов с поздней стадией развития субстрата ФП в предсердиях и значительной устойчивостью аритмии. Между тем, даже в этих исследованиях убедительно показано уменьшение симптомов и улучшение качества жизни при тактике поддержания синусового ритма, а также достоверное снижение общей смертности на 47% ($p < 0,0001$) при реальном сохранении нормального синусового ритма в период наблюдения [6].

В целом далекие от желаемых результаты лечения ФП нередко объясняют недостаточным пониманием механизмов ее развития. При этом уже хорошо изучены клеточные и молекулярные механизмы инициации ФП [7]. Установлено, что структурному ремоделированию предсердий способствуют старение, артериальная гипертензия, клапанные пороки, сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, ожирение, курение, сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы и интен-

сивные физические тренировки на выносливость [8]. Применительно к клинической практике особое внимание привлекает концепция прогрессии ФП от пароксизмальной к постоянной клинической форме [9].

Пароксизмальная ФП может продолжаться до 7 сут., но отличается самопроизвольным прекращением, обычно в течение первых 48 ч. При пароксизмальной ФП, длящейся > 48 ч, вероятность спонтанного прекращения аритмии низкая, однако существенно возрастает риск системных тромбоэмболий, что требует рассмотрения возможности проведения антитромботической терапии. Персистирующая ФП, в отличие от пароксизмальной, самостоятельно не прекращается, продолжается > 7 сут. и для ее устранения необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия. Диагноз длительной персистирующей ФП устанавливают, когда ФП продолжается в течение года и более, но выбрана стратегия восстановления синусового ритма и его сохранения с использованием антиаритмических препаратов и/или абляции в левом предсердии. Постоянную ФП диагностируют в тех случаях, когда пациент и врач считают возможным сохранение аритмии, или когда предшествующие попытки кардиоверсии или кардиохирургического лечения оказались безуспешными [10, 11].

В последние годы наибольшую популярность получила антитромботическая терапия у больных с ФП, реально изменяющая прогноз пациентов. Подчеркивается, что риск инсульта зависит не от формы ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), а от других клинических факторов, суммированных в шкалах оценки риска инсульта CHADS₂ и более современной CHA₂DS₂-VASc [10, 11]. Действительно, по данным исследования ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events), частота инсульта у больных с пароксизмальной (n=1202, средний балл CHADS₂ 1,79±1,03) а также персистирующей и постоянной ФП (n=5495, средний балл CHADS₂ 2,04±1,12; p<0,00001) существенно не различалась (p=0,496), в т. ч. после коррекции с учетом исходных клинических различий (p=0,755) [12]. Можно думать, что при пароксизмальной форме ФП имеет место более короткий период времени застоя крови в предсердиях при их фибрилляции, но быстрое восстановление механической систолы предсердий способствует дислокации свежих тромбов в артериальную систему. При персистирующей/постоянной форме ФП длительный/непрерывный

застой крови в предсердиях создает и постоянные условия для тромбообразования в предсердиях, но длительное/постоянное отсутствие механической систолы предсердий позволяет образовавшимся тромбам организовываться, срастаться со стенкой предсердия и даже рассасываться фибринолитической системой организма.

Однако в более крупном, современном исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) частота инсульта или системной эмболии оказалась значительно выше у пациентов с персистирующей или постоянной ФП (n=15412), чем у больных с пароксизмальной ФП (n=2786) – 1,52% vs 0,98% (p=0,003 с поправкой на исходные клинические различия p=0,015). Наблюдалась также тенденция к более высокой смертности у больных с персистирующей или постоянной ФП – 3,90% vs 2,81% (p=0,0002, с поправкой p=0,066) [13].

Недавно разработана и апробирована шкала оценки риска развития тяжелой сердечной недостаточности III или IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца у больных с неклапанной ФП – ARC2H [14]. Согласно этой шкале пациент набирает по 1 баллу при наличии возраста ≥ 72 года, частоты сердечных сокращений ≥ 80 ударов в мин, артериальной гипертензии и 2 балла – при ранее установленной сердечной недостаточности. Ежегодный риск развития тяжелой сердечной недостаточности варьировал от 0,8% до 35% у больных с 0 и 4–5 баллами по ARC2H, соответственно. В наиболее крупном исследовании AFFIRM, сравнивавшем тактику восстановления и поддержания синусового ритма с тактикой урежения частоты желудочковых сокращений при сохранении ФП, большая длительность ФП была прямо связана с высокой распространенностью симптомов хронической сердечной недостаточности [15].

В работе [16] среди 1906 пациентов с сочетанием ФП и хронической сердечной недостаточности 55% имели пароксизмальную или персистирующую и 45% – постоянную форму аритмии. В течение в среднем 1,9 года наблюдения риск госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности оказался существенно выше у больных с постоянной ФП, особенно в подгруппе обследованных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Представленные данные подтверждают известное положение [17] о том, что замедление прогрессии ФП к более продолжительным ее формам

может рассматриваться в качестве одной из целей ее терапии, способной обеспечить снижение риска тромбоэмболий, сердечной недостаточности и смертности. Современные представления о факторах такой прогрессии ФП обязательно включают структурное и электрическое remodelирование предсердий. Устойчивая ФП может вызвать воспалительную реакцию, которая приводит к активации миофибробластов и к высвобождению цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста- β и тромбоцитарный фактор роста, а также профибротических белков. Активация сигнальных каскадов с участием последних имеет важнейшее значение для развития фиброза, приводит к дисфункции ионных каналов, апоптозу кардиомиоцитов и росту внеклеточного матрикса, что способствует как электрическому, так и структурному remodelированию – основе сохранения ФП [18, 19].

Исследования современных фармакологических средств лечения основного заболевания (upstream therapies) с целью предупреждения электрического (блокаторы медленных кальциевых каналов) и структурного remodelирования – фиброза (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты) принесли противоречивые, в основном негативные, результаты [20, 21]. Несмотря на это, одной из задач терапии больных с ФП должен быть регресс гипертрофии левого желудочка. С помощью многофакторного анализа данных проекта AFFIRM показано, что утолщение стенки левого желудочка, особенно межжелудочковой перегородки, является независимым предиктором как общей смертности (относительный риск – ОР 1,46 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,14 до 1,86, $p=0,003$), так и инсульта (ОР 1,89 при 95% ДИ от 1,17 до 3,08, $p=0,01$). Концентрическая гипертрофия левого желудочка ассоциировалась с самой высокой общей смертностью (ОР 1,53 при 95% ДИ от 1,11 до 2,12, $p=0,009$) [22]. Известно, что наличие гипертрофии левого желудочка повышает риск смерти в результате желудочковой тахикардии, в т. ч. спровоцированной антиаритмической терапией.

Гипертрофия левого желудочка предрасполагает к возобновлению ФП при лечении с целью сохранения синусового ритма. В когорте из 1088 участников исследования AFFIRM медиана времени до рецидива ФП у больных с концентрической гипертрофией левого желудочка составляла 13,3 месяца (95% ДИ от 8,2 до 24,5) vs 28,3 месяца (95% ДИ от 20,2 до 48,6) у пациентов без его гипертрофии. Концентрический тип гипертрофии являлся неза-

висимым предиктором рецидива ФП (ОР 1,49 при 95% ДИ от 1,10 до 2,01, $p=0,01$) [23].

Были отобраны 537 больных с ФП и выраженной гипертрофией левого желудочка – толщина стенки $\geq 1,4$ см (средний возраст $67,5 \pm 11,7$ года, фракция выброса левого желудочка $48,3 \pm 13,3\%$), не получавших антиаритмических препаратов, а также принимавших амиодарон или другие противоаритмические средства с целью поддержания синусового ритма. Лечение амиодароном ассоциировалось с более низкой выживаемостью ($p=0,001$), в т. ч. после коррекции с учетом возраста, фракции выброса левого желудочка и наличия ишемической болезни сердца ($p=0,023$) [24]. Эти данные не подтверждают мнение экспертов о том, что терапия персистирующей ФП у больных с гипертрофией левого желудочка должна проводиться амиодароном из-за того, что, по сравнению с ним, другие антиаритмические препараты повышают смертность [25].

По данным регистра Euro Heart Survey [26] и исследования J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation) II [27] в течение года у 10–15% больных отмечается прогрессия ФП от пароксизмальной к персистирующей форме. Показано, что прогрессии к более устойчивым формам ФП способствуют пожилой возраст, органическое заболевание сердца, артериальная гипертензия, ФП продолжительностью > 3 мес., тактика урежения частоты желудочковых сокращений, а не восстановления и поддержания синусового ритма, дилатация левого предсердия и ожирение [28]. Также предложена система HATCH, согласно которой больному присуждается 2 балла при наличии сердечной недостаточности и транзиторной ишемической атаки/инсульта в анамнезе, по 1 баллу за возраст > 75 лет, артериальную гипертензию, хроническую обструктивную болезнь легких [17]. При сумме баллов от 5 до 7 риск прогрессии ФП от пароксизмальной к персистирующей клинической форме на фоне медикаментозной терапии может достигать 35–50%, а при 0 баллов – 6%.

Важно отметить, что психологический статус пациентов с ФП ухудшается по мере прогрессии аритмии. В исследовании [29] после устранения влияния пола, возраста и других значимых факторов большое депрессивное расстройство встречалось на 44% чаще ($p=0,007$) при персистирующей ФП по сравнению с пароксизмальной.

Антиаритмические препараты, несмотря на известные их недостатки, остаются единственным широкодоступным средством эффективного пода-

Таблица 1

Исходные характеристики больных с персистирующей ФП

Показатель	Аллапинин (n=28)	Пропафенон (n=24)	Этацизин (n=25)
Возраст, годы (M±m)	59,5±5,3	57,7±4,8	56,8±4,9
Мужчины/женщины	14/14	11/13	13/12
Артериальная гипертензия, %	78,6%	83,3%	76,0%
Идиопатическая ФП, %	10,7%	4,6%	12,0%
Ишемическая болезнь сердца, %	10,7%	12,5%	12,0%
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, M±m	1,50±0,33	1,43±0,26	1,58±0,29
Переднезадний диаметр левого предсердия, мм (M±m)	43,6±2,1	44,2±2,3	43,8±2,0
Фракция выброса левого желудочка, % (M±m)	60,5±4,2	58,6±3,8	62,1±4,5

вления ФП, т. е. реализации тактики поддержания синусового ритма. Способны ли они замедлять прогрессию этой аритмии к постоянной форме? У пациентов с ФП при поддержании синусового ритма уменьшается размер левого предсердия и улучшается систолическая функция левого желудочка, причем оба эти показателя являются важными факторами, связанными с прогрессией ФП [30]. Однако в исследовании [31] только антиаритмические препараты I C класса достоверно ($p=0,0013$) тормозили прогрессию ФП в течение года наблюдения.

Наиболее опасным, хотя и редким, побочным эффектом применения препаратов I класса является желудочковая тахикардия. Ее предвестником служит расширение комплекса QRS электрокардиограммы. В исследовании AFFIRM, в котором для поддержания синусового ритма разрешалось использовать препараты I A (дизопирамид, прокаинамид, хинидин) и I C класса (морицизин, пропафенон, флекаинид) продолжительность QRS ≥ 120 мс ассоциировалась с существенным (ОР 1,61 при 95% ДИ от 1,29 до 2,03, $p<0,001$) повышением риска смерти (от всех причин, сердечно-сосудистой и от аритмии) и госпитализации (ОР 1,14 при 95% ДИ от 1,07 до 1,34, $p=0,043$). Повышение смертности ($p=0,03$) наблюдалась также среди больных с продолжительностью QRS 90–119 мс и сопутствующей сердечной недостаточностью [32].

Эти недавно опубликованные данные требуют учета при выборе между доступными в России антиаритмическими препаратами I C класса аллапинином, пропафеноном и этацизином. При их применении в обычных дозах аллапинин в наименьшей степени расширяет комплекс QRS, что обеспечивает наибольшую безопасность терапии, но, по меньшей мере, не уступает пропафенону и этацизину в эффективности. Согласно полученным данным в сопоставимых группах больных с высокосимптоматичной персистирующей ФП (таблица 1) аллапинин в дозе 67 ± 12 мг/сут. вызы-

вал расширение комплекса QRS в среднем на 14%, пропафенон в дозе 385 ± 44 мг/сут. – на 19%, а этацизин в дозе 126 ± 20 мг/сут. – на 23%.

Для предупреждения такого побочного эффекта антиаритмических препаратов I C класса как трепетание предсердий с высокой частотой проведения импульсов к желудочкам, достижения высокой противорецидивной активности терапии в отношении ФП даже при снижении доз лекарственных средств целесообразно принимать их в сочетании с соталолом или амиодароном [33]. Согласно последним данным регистра PREFER (PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation) [34] в 461 центре 7 стран Европы наиболее часто для поддержания синусового ритма больным с ФП назначается амиодарон (24,1%), реже – флекаинид или пропафенон (13,5%), соталол (5,5%), дронедазон – всего в 4,0% случаев. Подобную статистику по 9 странам Европы представили и авторы программы EORP-AF (EuroObservational Research Programme Atrial Fibrillation) [35]. Перед началом лечения амиодароном и через каждые 6–12 мес. терапии требуется контроль за состоянием легких, печени и щитовидной железы. Регистр ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) в США [36] показал, что среди 10 061 пациентов с ФП большая часть (чаще лица пожилого возраста с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, перенесенным инсультом, мало выраженными симптомами аритмии) получала терапию, урежающую частоту желудочковых сокращений. Разумеется, такая тактика лечения не обеспечивает обратного развития ремоделирования сердца, а усиливает морфологические изменения в предсердиях, которые способствуют сохранению аритмии [37].

В настоящее время в исследование EAST (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial) с целью профилактики инсульта и других неблагоприятных событий путем раннего проведения

терапии, сохраняющей синусовый ритм, включают больные с недавно возникшей ФП, набравшие ≥ 2 баллов по CHA₂DS₂-VASc [38]. Предполагается, что тактика сохранения синусового ритма, начиная с ранних сроков от выявления ФП, позволит сохранить структуру и функцию предсердий более эффективно, чем стандартный принцип лечения (переход к тактике восстановления и поддержания синусового ритма в случае сохранения симптомов при эффективном урежении желудочковых сокращений на фоне ФП). В проекте EAST предусмотрено не только назначение медикаментозной антиаритмической терапии ФП, но и проведение катетерной абляции в левом предсердии.

В 2012 г две авторитетные группы экспертов расширили показания для радиочастотной катетерной абляции с целью сохранения синусового ритма у больных с ФП [25, 39].

Недавно опубликованы результаты первого многоцентрового проспективного рандомизированного исследования SARA (Study of Ablation vs Antiarrhythmic Drugs in Persistent Atrial Fibrillation) у 146 больных с персистирующей ФП, в котором установлено превосходство катетерной абляции в поддержании синусового ритма по сравнению с лекарственной антиаритмической терапией. С 3 по 12 мес. после начала терапии не регистрировались эпизоды ФП или трепетания предсердий продолжительностью > 24 ч у 70,4% пациентов, перенесших абляцию, и у 43,7%, получавших антиаритмические препараты I С или III класса ($p=0,002$) [40].

После катетерной изоляции легочных вен у больных с ФП отмечается обратное развитие дилатации и ремоделирования левого предсердия [41]. В результате восстановления и поддержания синусового ритма значительно повышается исходно сниженная фракция выброса левого желудочка, улучшаются переносимость физической нагрузки и качество жизни по сравнению с тактикой урежения частоты желудочковых сокращений при сохранении ФП [42, 43].

Несмотря на эти позитивные данные, прямо указывающие на предпочтительность тактики контроля синусового ритма, сама катетерная абляция левого предсердия как средство ее реализации требует дальнейших исследований [44]. По-прежнему внимательно изучается и оценивается частота таких непосредственных осложнений этой инвазивной процедуры как экссудативный перикардит, тампонада сердца, стеноз легочной вены, язва или перфорация пищевода с образованием предсердно-пищеводного свища, инсульт/транзиторная

ишемическая атака, травма диафрагмального нерва, артериовенозная фистула в месте прокола на бедре [45].

Не опровергнуты предположения о возможном ухудшении функции предсердия через годы после проведения абляции. При исследовании структуры и функции левого предсердия у 26 больных с персистирующей ФП через 80 ± 15 мес. после радиочастотной катетерной абляции, по данным магнитно-резонансной томографии сократимость и податливость левого предсердия заметно ухудшались через 5 лет после успешной абляции персистирующей ФП в прямой связи с размерами рубца [46].

Радиочастотная катетерная абляция, по видимому, наиболее целесообразна при пароксизмальной ФП. Наблюдение за 889 пациентами с пароксизмальной или персистирующей/длительной персистирующей ФП в течение в среднем 64 мес. после катетерной абляции в левом предсердии (изоляция легочных вен и линейные воздействия) показало преимущество раннего проведения такой процедуры. Прогрессирование ФП к постоянной форме достоверно чаще отмечалось у больных с персистирующей (10%) или длительной персистирующей (14,6%), чем у пациентов с пароксизмальной ФП (2,7%, $p < 0,001$) [47].

Продолжающиеся крупные проекты CABANA (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) и EAST в будущем помогут ответить на остающиеся вопросы, в т. ч. об отдаленной эффективности катетерной абляции и влиянии основного заболевания на результаты лечения.

Во время операций на открытом сердце возможно выполнение хирургического воздействия на предсердия для устранения ФП. Согласно результатам 7 сравнительных исследований хирургической абляции по эпикардиальной поверхности и радиочастотной катетерной абляции по эндокардиальной поверхности левого предсердия, первая процедура чаще обеспечивала свободу от ФП в течение года – 74% vs 43% пациентов (ОР 3,91 при 95% ДИ от 2,38 до 6,42, $p < 0,00001$). Однако при хирургической абляции чаще требовалась имплантация искусственного водителя ритма, а число неврологических осложнений и случаев тампонады сердца оказалось сопоставимым с их количеством в группе катетерной абляции [48].

Ошибочным является толерантное отношение к бессимптомной ФП. При наблюдении 1176 пациентов с пароксизмальной ФП в среднем 1213 ± 905 сут. отмечали прогрессию аритмии к постоянной

форме с частотой 6% в год [49]. У 468 бессимптомных при первом осмотре больных, даже при низком уровне риска, отмечалось более частое прогрессирование ФП по сравнению с пациентами, имевшими симптомы аритмии. Этот парадоксальный результат, по мнению авторов, обусловлен менее интенсивным медикаментозным лечением и редким применением радиочастотной абляции с целью поддержания синусового ритма.

Коррекция известных факторов риска также может оказаться полезной. Согласно результатам 16-летнего наблюдения за 34 720 участницами проекта Women's Health Study, исходно без ФП и сердечно-сосудистых заболеваний, возникновению персистирующей и постоянной форм ФП способствуют ожирение и повышенный уровень гликированного гемоглобина. Предполагается, что снижение избыточной массы тела и контроль гликемии способны уменьшить долю населения с устойчивыми формами ФП [50].

Заключение

Крупные клинические исследования до сих пор не показали прогностических преимуществ контроля ритма по сравнению с контролем частоты желудочковых сокращений при сохраняющейся ФП, но в них включались пациенты на поздних стадиях развития заболевания. Вероятно, только вмешательство на ранней стадии прогрессирования ФП может оказаться более результативным. Ранние и активные мероприятия по обнаружению ФП, восстановлению и поддержанию синусового ритма с помощью фармакологических и немедикаментозных методов будут препятствовать развитию субстрата аритмии, тормозить прогрессию от пароксизмальной к постоянной форме ФП с потенциально благоприятным влиянием на прогноз. Следовательно, для относительно молодых пациентов и/или имеющих выраженные симптомы ФП, тактика восстановления и сохранения синусового ритма является предпочтительной.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–47.
2. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace*. 2012;14:1553–9.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–25.
4. Olsson LG, Swedberg K, Lappas G, et al. Trends in mortality after first hospitalization with atrial fibrillation diagnosis in Sweden 1987 to 2006. *Int J Cardiol*. 2013;170:75–80.
5. Angaran P, Dorian P. Antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: do they have a future? *Can J Cardiol*. 2013;29:1158–64.
6. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al.; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509–13.
7. Voigt N, Heijman J, Wang Q, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Atrial Arrhythmogenesis in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;129:145–56.
8. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453–68.
9. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114:1483–99.
10. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Guidelines RKO, VNOA and ASSKH. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012).
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
12. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al.; ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2156–61.
13. Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2013;34:2464–71.
14. Imai K, Okura H, Tamada T, et al. Prediction of congestive heart failure in patients with non valvular atrial fibrillation. *Intern Med*. 2014;53:7–12.
15. Guglin M, Chen R. How much atrial fibrillation causes symptoms of heart failure? *Int J Clin Pract*. 2014;68:453–7.
16. Taillandier S, Brunet Bernard A, Lallemand B, et al. Prognosis in patients hospitalized with permanent and nonpermanent atrial fibrillation in heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;113:1189–95.
17. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:725–31.

18. Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29:20–7.
19. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34:2731–8.
20. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace.* 2011;13:308–28.
21. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace.* 2011;13:610–25.
22. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol.* 2014;170:303–8.
23. Shah N, Badheka AO, Grover PM, et al. Influence of left ventricular remodeling on atrial fibrillation recurrence and cardiovascular hospitalizations in patients undergoing rhythm-control therapy. *Int J Cardiol.* 2014;174:288–92.
24. Chung R, Houghtaling PL, Tchou M, et al. Left Ventricular Hypertrophy and Antiarrhythmic Drugs in Atrial Fibrillation: Impact on Mortality. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014 May 16. [Epub ahead of print]
25. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719–47.
26. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2008;29:1181–9.
27. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace.* 2011;13:473–9.
28. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J.* 2008;29:2227–33.
29. von Eisenhart Rothe AF, Goette A, Kirchhof P, et al. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace.* 2014;16:812–9.
30. Hagens VE, Van Veldhuisen DJ, Kamp O, et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the RATE Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm.* 2005;2:19–24.
31. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J.* 2012;163:887–93.
32. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Shah J, et al.; the AFFIRM investigators. QRS duration predicts death and hospitalization among patients with atrial fibrillation irrespective of heart failure: evidence from the AFFIRM study. *Europace.* 2014;16:803–11.
33. Kanorski SG. Modern drug therapy of atrial fibrillation: selection of treatment strategy, antiarrhythmic preparations, and schemes of treatment. *Kardiologija.* 2012;9:58–63. Russian (Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения. *Кардиология.* 2012;9:58–63).
34. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014;16:6–14.
35. Lip GY, Laroche C, Dan GA, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EuroObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace.* 2014;16:308–19.
36. Steinberg BA, Holmes DN, Ezekowitz MD, et al. Rate versus rhythm control for management of atrial fibrillation in clinical practice: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J.* 2013;165:622–9.
37. Shukla A, Curtis AB. Avoiding permanent atrial fibrillation: treatment approaches to prevent disease progression. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:1–12.
38. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J.* 2013;166:442–8.
39. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012;14:528–606.
40. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al.; on behalf of SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014;35:501–7.

41. Bisbal F, Guiu E, Cabanas P, et al. Reversal of spherical remodelling of the left atrium after pulmonary vein isolation: incidence and predictors. *Europace*. 2014;16:840–7.
42. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A Randomised Controlled Trial of Catheter Ablation versus Medical Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure (THE CAMTAF TRIAL). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:31–8.
43. Nedios S, Sommer P, Dagues N, et al. Long-term follow-up after atrial fibrillation ablation in patients with impaired left ventricular systolic function. The importance of rhythm and rate control. *Heart Rhythm*. 2014;11:344–51.
44. Hindricks G, Packer DL. Moving catheter ablation forward from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: progress, limitations, and surprises of the SARA trial. *Eur Heart J*. 2014;35:482–4.
45. Gupta A, Perera T, Ganesan A, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:1082–8.
46. Cochet H, Scherr D, Zellerhoff S, et al. Atrial Structure and Function 5 Years After Successful Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: An MRI Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:671–9.
47. Scaglione M, Gallo C, Battaglia A, et al. Long-term progression from paroxysmal to permanent atrial fibrillation following transcatheter ablation in a large single-center experience. *Heart Rhythm*. 2014;11:777–82.
48. Kearney K, Stephenson R, Phan K, et al. A systematic review of surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3:15–29.
49. Senoo K, Suzuki S, Otsuka T, et al. Progression to the persistent form in asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2014;78:1121–6.
50. Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB, et al. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000916.



Пероральный прием ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих связан с кардиотоксическими эффектами

Asawaer M.,* Riaz I.bin, Carli S., Singh P.

Авторы:

Majid Asawaer, доцент клиники, Отдел медицинского образования, Университет штатов Среднего Запада (Midwestern University, адрес: 300 El Camino Real, Sierra Vista, AZ 85635), США

Irbaz bin Riaz, ординатор, Терапевтическое отделение, Аризонский университет (University of Arizona), США

Samuel Carli, ординатор, Терапевтическое отделение, Аризонский университет (University of Arizona), США

Parminder Singh, доцент, Медицинский факультет, Онкологический центр Аризонского университета (University of Arizona Cancer Center), Аризонский университет (University of Arizona), США

Резюме

Введение

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (ИМРМ) являются одними из наиболее часто используемых таргетных химиотерапевтических препаратов при лечении онкологических заболеваний. Как и при применении других лекарственных средств, их прием часто сопряжен с возникновением нежелательных явлений, в особенности связанных с неблагоприятным воздействием на сердце. Учитывая повышение выживаемости при использовании этих двух групп препаратов, предполагается, что перед лечащими врачами встанет вопрос об их рациональном применении и борьбе с побочными эффектами, развивающимися при более частом приеме этих лекарственных средств.

Цель

Всесторонний анализ литературы на предмет выявления нежелательного влияния пероральных ИТК и ИМРМ на сердечно-сосудистую систему. Предложены современные рекомендации по уменьшению неблагоприятного воздействия этих препаратов на сердце и сосуды, что поможет лечащим врачам успешнее бороться с возникающими побочными эффектами.

Материал и методы

Обзор официальных источников из медицинских баз данных PubMed и ClinicalTrials.gov. При поиске литературных источников использовали следующие термины: Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб, Темсиролимус, Эверолимус. При этом в обзор вошли только 2 и 3 фазы клинических исследований, опубликованные на английском языке до 5 апреля 2013 г.

Результаты

При применении пероральных ИТК наиболее частым нежелательным явлением являлась артериальная гипертензия (АГ). Наибольшая частота возникновения АГ отмечалась при приеме Пазопаниба. У 32% пациентов, принимавших этот препарат, развивалась АГ 1-2 степеней согласно классификации Общих терминологических критериев неблагоприятных эффектов Национального института рака США (CTCAE), а у 6%, принимавших Пазопаниб, отмечалась АГ 3-4 степеней. Использование пероральных ИМРМ в большей степени приводило к возникновению метаболических нарушений, включая гипертриглицеридемию и гипергликемию, особенно при приеме Эверолимуса.

Заключение

Применение пероральных ИТК и ИМРМ нередко сопряжено с возникновением кардиотоксических побочных эффектов.

Ключевые слова:

пероральные ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих, нежелательные явления, сердце.

Tyrosine kinase inhibitors and mammalian target of rapamycin inhibitors related to cardiac toxicity

Asawaer M.*, Riaz I.bin, Carli S., Singh P.

Authors:

Majid Asawaer, MD, Clinical Assistant Professor, Division of Medical Education, Midwestern University, 300 El Camino Real, Sierra Vista, AZ 85635, USA

Irbaz bin Riaz, MD, Internal Medicine Resident, Internal Medicine Department, University of Arizona, USA

Samuel Carli, MD, Internal Medicine Resident, Internal Medicine Department, University of Arizona, USA

Parminder Singh, MD, Assistant Professor, Department of Medicine, University of Arizona Cancer Center, University of Arizona, USA

Abstract

Background

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORIs) are emerging as one of the most commonly used targeted chemotherapeutic agents in cancer treatment. As with any other medication, adverse effects are not uncommon, especially cardiac adverse effects. Given the improved survival with the use of these medications, it is anticipated that primary care providers are going to manage them and deal with the adverse effects they developed from using these medications more frequently.

Aim

We reviewed comprehensively the cardiovascular adverse effects of the oral TKIs and mTORIs. In addition, we offered the current recommendations regarding management of these cardiovascular adverse effects to help the primary care providers manage these side effects.

Methods and Materials

A formal literature review of PubMed and ClinicalTrials.gov using the following terms: "sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus, and everolimus" was used, with only phase 2 and 3 clinical trials in English language and published up to April 5, 2013 were consider in this review article.

Results

We found that hypertension is the most commonly reported adverse effect with the use of TKIs. Pazopanib was associated with the highest incidence of hypertension. 32% of the patients who received pazopanib developed grade 1/2 hypertension and 6% developed grade 3/4 hypertension. The use of oral mTORIs was associated more with endocrinological derangements including hypertriglyceridaemia and hyperglycaemia, especially with everolimus usage.

Conclusion

It is not uncommon to see cardiac adverse effects with the usage of oral TKIs and mTORIs.

Keywords

Oral TKIs, mTORIs, adverse effects, cardiac

Сокращения:

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль

ИМРМ – ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих

ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

ЛЖ – левый желудочек

МРМ – мишень рапамицина млекопитающих

НЭО ПЖ – нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

НЯ – нежелательное явление

ПКК – почечно-клеточная карцинома

ПЭ – побочный эффект

СМТ – саркома мягких тканей

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

Введение

В настоящее время две трети онкологических пациентов живут не менее 5 лет с момента установления диагноза. [1]. Такое повышение выживаемости привело к тому, что лечащие врачи этих пациентов и наблюдающие их терапевты стали сталкиваться с новыми проблемами. К примеру, они чаще имеют дело с пациентами, принимающими пероральные химиопрепараты, в т.ч. ингибиторы тирозинкиназы

(ИТК) и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (ИМРМ). В настоящем обзоре обсуждаются кардиотоксические эффекты трех пероральных низкомолекулярных ИТК – Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб, а также ИМРМ – Темсиролимус и Эверолимус. Приведенные данные могут быть использованы лечащими врачам и терапевтами для более успешной борьбы с возникающими побочными эффектами (ПЭ).

В эпоху таргетной противоопухолевой химиотерапии, ИТК и ИМРМ являются одними из наиболее часто используемых химиопрепаратов направленного действия. Эти новые лекарственные средства играют ключевую роль в передаче сигналов к росту, дифференцировке и миграции клеток, а также влияя на их восприимчивость к апоптотическим сигналам. Однако использование этой группы препаратов имеет ряд ограничений, в т.ч. связанных с развитием устойчивости, финансовыми затратами и нежелательными явлениями, развивающимися при их применении.

Материалы и методы

Анализировали официальные источники из медицинских баз данных PubMed и ClinicalTrials.gov. Поиск литературы производили с использованием следующих терминов: Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб, Темсиrolimus, Эверолимус. В обзор вошли только результаты 2 и 3 фаз клинических исследований, завершённых и опубликованных на английском языке до 5 апреля 2013 г.

ИТК (Пазопаниб, Сорафениб, Сунитиниб)

Выделяют две группы тирозинкиназ: рецепторные (экстрацеллюлярные) и внутриклеточные (цитоплазматические и ядерные). Всего у человека обнаружены 56 рецепторных тирозинкиназ, которые могут быть отнесены к 19 различным семействам – AATYK, ALK, AXL, DDR, EGFR, EPH, FGFR, INSR, MET, MUSK, PDGFR, PTK7, RET, ROR, ROS, RYK, TIE, TRK и VEGFR. Помимо этого, имеются 32

внутриклеточные тирозинкиназы, относящиеся к 11 семействам – ABL, ACK, CSK, киназа фокальной адгезии (FAK), FES, FRK, JAK, SRC-A, SRC-B, TEC и SYK [2] (таблица 1).

Сунитиниб является ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и PDGFR β), рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), рецепторов фактора стволовых клеток (KIT), Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3), рецепторов колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R), рецепторов нейротрофического глиального фактора (RET). В настоящее время Сунитиниб разрешен для применения при гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО) в случае прогрессирования заболевания или нечувствительности к Иматиниба мезилату, при распространенной почечно-клеточной карциноме (ПМК), а также при прогрессирующих высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы (НЭО ПЖ) у пациентов с неоперабельными, локально распространенными формами опухолей или метастатической болезнью [3].

Сорафениб ингибирует KIT, FLT3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR β и внутриклеточные серин/треонинкиназы – CRAF, BRAF и мутантную BRAF. В настоящее время одобрено применение этого препарата при неоперабельной гепатоцеллюлярной карциноме и распространенной ПМК, также продолжаются исследования по возможности его применения при опухолях щитовидной железы и головного мозга [4].

Таблица 1

Перечень пероральных ИТК с их рецепторами-мишенями и опухолями, для лечения которых они разрешены к применению в настоящее время

ИТК	Тирозинкиназы-мишени	Новообразования-мишени
Сунитиниб	α -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), β -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR β), рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецепторы фактора стволовых клеток (KIT), Fms-подобная тирозинкиназа-3 (FLT-3), рецепторы колониестимулирующего фактора (CSF-1R), рецепторы нейротрофического глиального фактора (RET)	Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), почечно-клеточная карцинома (ПМК), примитивные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ)
Сорафениб	рецепторы фактора стволовых клеток (KIT), рецепторы Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3), рецепторы нейротрофического глиального фактора (RET) рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), β -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR β), внутриклеточные серин/треонинкиназы (CRAF, BRAF и мутантная BRAF)	Неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, распространенная почечно-клеточная карцинома (ПМК)
Пазопаниб	рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), α - и β -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α , PDGFR β), рецепторы фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, FGFR-3), рецепторы фактора стволовых клеток (KIT), интерлейкин-2 индуцируемая Т-клеточная киназа (ITK), лимфоцитспецифическая протеин-тирозинкиназа (Lck), трансмембранный гликопротеиновый рецептор тирозинкиназы (c-Fms)	почечно-клеточная карцинома (ПМК), саркома мягких тканей

Пазопаниб представляет собой ингибитор VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR α и PDGFR β , а также рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) -1 и -3, KIT, интерлейкин-2 индуцируемой Т-клеточной киназы (ITK), лимфоцитспецифической протеин-тирозинкиназы (Lck) и трансмембранных гликопротеиновых рецепторов тирозинкиназы (c-Fms). В настоящее время Пазопаниб разрешен к применению у больных с распространенной ПКК и распространенной саркомой мягких тканей, которым ранее было проведено химиотерапевтическое лечение [5].

ИМРМ (Эверолимус, Темсиролимуc)

В последнее время резко возросла частота применения ИМРМ, включая Темсиролимуc и Эверолимус, в качестве таргетной химиотерапии [6]. Мишень рапамицина млекопитающих (МРМ) представляет собой одну из нескольких рецепторных киназ, участвующих в сложных молекулярных механизмах, в т.ч. отвечающих за клеточный метаболизм, рост и пролиферацию. Рапамицин первоначально предполагалось использовать в качестве антибиотика, однако в дальнейшем были выявлены его иммуносупрессивные свойства, а также ингибирующее влияние на пролиферацию клеток и клеточный цикл. Продолжение исследований и разработок в этом направлении привело к созданию других ИМРМ, влияющих на те же механизмы, в особенности на пролиферацию Т-клеток. При их применении отмечается стимуляция апоптоза опухолевых клеточных линий и уменьшение опухолевого ангиогенеза, что свидетельствует о возможности использования этих препаратов для лечения онкологических заболеваний [7].

Механизмы действия как Темсиролимуcа, так и Эверолимуса сходны, и аналогичны иммуносупрессивным эффектам, первоначально выявленным у Рапамицина, нового антибиотика, выделяемого из бактерий с острова Пасхи. Было установлено, что Рапамицин блокирует клеточный рост, после чего в ряде дополнительных исследований продемонстрированы его выраженные иммуносупрессивные свойства. Это привело к разработке аналогов Рапамицина, направленно воздействующих на МРМ, которая играет важную роль в пролиферации и росте клеток [7]. Было установлено, что эти связанные с МРМ механизмы зачастую нарушаются при ряде развивающихся у человека заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, депрессия и некоторые виды злокачественных новообразований. Ингибиторы МРМ связываются с киназой, и

влияют на зависящие от ее работы клеточные сигнальные пути, подавляя ангиогенез, что помогает бороться с некоторыми сосудистыми опухолями, и препятствуя пролиферации.

Разрешено применение Эверолимуса для лечения распространенных злокачественных новообразований почки после неэффективной терапии разрешенными ИТК; неоперабельной субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, ассоциированной с туберозным склерозом; неоперабельных НЭО ПЖ; рецептор-позитивного рака молочной железы, HER2-негативного рака молочной железы в сочетании с приемом Экземестана; а также для предотвращения отторжения трансплантата почки и печени. Темсиролимуc разрешен к применению при распространенной ПКК.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность является нередким ПЭ таргетной химиотерапии онкологических заболеваний. Наиболее часто наблюдаются следующие кардиотоксические проявления: дисфункция левого желудочка (ЛЖ), артериальная гипертензия (АГ), удлинение скорректированной относительно частоты сердечных сокращений величины интервала QT (QTc), ишемия миокарда, аритмия и периферические отеки.

Практически во всех рассмотренных клинических исследованиях в качестве шкалы оценки степени выраженности ПЭ использовались Общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов Национального института рака США (СТСАЕ), версия 3.0. В классификации СТСАЕ выделяется 5 степеней тяжести нежелательных явлений (НЯ). В общих чертах, 1 степень соответствует легким НЯ, 2 степень – умеренным, 3 степень – тяжелым, 4 степень – жизнеугрожающим или инвалидизирующим, 5 степень – смерти вследствие НЯ. В таблице 2 представлены характеристики каждого из НЯ, отмечающихся при применении пероральных ИТК и ИМРМ [8].

Сунитиниб

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ / хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

В исследовании эффективности Сунитиниба у пациентов с ГИСО [9] у 11% больных на фоне приема этого препарата возникало снижение ФВ ЛЖ. При этом 59% из них потребовалось медицинское вмешательство с уменьшением дозировки Сунитиниба и проведение дополнительной терапии против ХСН; по сравнению с 3% в группе плацебо. В другом похожем исследовании 2 из 209,

Таблица 2

Классификация кардиологических НЯ, наблюдающихся при приеме пероральных ИТК и ИМРМ в соответствии с Общими терминологическими критериями неблагоприятных эффектов Национального института рака США (СТСАЕ), версия 3.0.

	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Удлинение скорректированной (относительно частоты сердечных сокращений) величины интервала QT (QTc)	QTc > 0,45–0,47 сек	QTc > 0,47–0,50 сек или на $\geq 0,06$ сек выше исходного уровня	QTc > 0,50 сек	QTc > 0,50 сек с жизнеугрожающими признаками или симптомами (например, аритмией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), гипотензией, шоком, потерей сознания) или пируэтной тахикардией (torsade de pointes)	Смерть
ФП	Бессимптомная, лечение не требуется	Требуется неэкстренное лечение	Сопровождающаяся симптоматикой и не полностью контролируемая лекарственными препаратами, или контролируемая при помощи специальных устройств (например, кардиостимулятора)	Жизнеугрожающая (например, аритмия, сопровождающаяся ХСН, гипотензией, обморочным или шоковым состоянием)	Смерть
АГ	Бессимптомное временное (<24 ч) повышение артериального давления на >20 мм рт. ст. (диастолического) или >150/100, если ранее давление было в пределах нормальных значений (ПНЗ); лечение не требуется	Периодическое или постоянное (≥ 24 ч), или сопровождающееся симптоматикой повышение давления на >20 мм рт. ст. (диастолического) или >150/100, если ранее давление было в ПНЗ; может требоваться монотерапия	Требуется применение более чем одного препарата или более интенсивной терапии, чем ранее	Жизнеугрожающие состояния (например, гипертонический криз)	Смерть
Систолическая дисфункция ЛЖ	Бессимптомная, снижение ФВ <60–50%; фракции укорочения (ФУ) <30–24%	Бессимптомная, снижение ФВ <50–40%; ФУ <24–15%	Сопровождающаяся симптоматикой ХСН, отвечающая на лечение; ФВ <40–20% ФУ <15%	Рефрактерная или плохо контролируемая ХСН; ФВ <20%; требуется медицинское вмешательство, такое как установка желудочкового аппарата вспомогательного кровообращения, парциальная вентрикулэктомия или пересадка сердца	Смерть
Отеки нижних конечностей	5–10% различие объема или окружности конечностей в месте наибольшей визуально определяемой разницы; припухлость или сглаженность анатомического рельефа, определяемые при внимательном осмотре, мягкий отек	>10–30% различие объема или окружности конечностей в месте наибольшей визуально определяемой разницы; заметная сглаженность анатомического рельефа, уплотнение кожных складок, заметное отличие от нормальных анатомических очертаний	>30% различие объема конечностей; лимфорея; выраженное отличие от нормальных анатомических очертаний, изменения мешают вести обычный образ жизни	Озлокачествление (например, лимфангиосаркома), необходимость проведения ампутации, инвалидность	Смерть

принимавших Сунитимиб больных и 2 пациента из группы плацебо умерли от внезапной остановки сердца. В сравнительно недавнем исследовании [10] у одного больного развилась ХСН (2 степень), для купирования клинических проявлений кото-

рой потребовалась соответствующая дополнительная терапия.

В исследовании по использованию Сунитиниба у больных с ПКК снижение ФВ ЛЖ (1 и 2 степени) отмечалось у 27% больных, принимавших этот пре-

парат. У двух больных (< 1%) прием Сунитимиба вызвал ХСН 3 степени [11]. В двух клинических исследованиях (фаза 2) сообщается об одном случае ХСН 3 степени у 38 пациентов [12] и 53 пациентов [13], соответственно.

Представленные выше сведения позволяют сделать вывод, что частота возникновения сопровождающейся симптоматикой снижения ФВ, т.е. ХСН, при применении Сунитиниба невысока. В связи с этим рекомендуется определение исходного уровня ФВ у больных с нарушениями работы сердца в анамнезе. При возникновении у пациентов каких-либо симптомов возможно применение β -адреноблокаторов, диуретиков и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. При этом Метопролол является более безопасным препаратом по сравнению с Карведилолом, использование которого требует более тщательного контроля лечения в связи с тем, что одновременный прием Сунитимиба может повысить концентрацию Карведилола. Применение Лизиноприла, Эналаприла и Лозартана в сочетании с Сунитимибом также является безопасным. В дальнейшем каждые 3–6 мес. рекомендуется повторное проведение электрокардиографии (ЭКГ) с учетом прогрессирования симптоматики.

Интервал QT

Удлинение интервала QT, связанное с приемом Сунитиниба, является дозозависимым, и может привести к развитию пируэтной тахикардии (torsade de pointes). Анализ всех исследований 2 и 3 фазы по применению Сунитиниба показал, что в одном из исследований был один пациент с развившимся удлинением QT по данным ЭКГ без каких-либо клинических последствий [14]. В другом исследовании у 4 больных возникло удлинение QT 1 степени; у 2 пациентов – 2 степени и еще у 2 – 3 степени. Ни у одного из них не развилась пируэтной тахикардии [15].

Таким образом, клинически значимое удлинение QT при использовании Сунитиниба развивается очень редко (0,1%). Рекомендуется регистрировать предварительную ЭКГ перед началом приема препарата. В дальнейшем пациентов с исходным удлинением QTс следует наблюдать более тщательно. Пациентам без предшествующих изменений контролировать QTс необязательно.

АГ

Согласно результатам масштабного рандомизированного исследования больных с ПКК, получавших

Сунитиниб, у 34% из них возникала АГ. При этом у 13% от общего числа пациентов развилась АГ 3 степени [11].

В исследовании по использованию Сунитиниба при ГИСО АГ 3 степени отмечалась у 4% пациентов, тогда как в группе плацебо случаев АГ выявлено не было [9].

При исследовании эффективности Сунитиниба у пациентов с НЭО ПЖ АГ возникала у 27% больных. У 10% от общего числа принимавших Сунитиниб пациентов отмечалась 3 степень АГ. Уменьшение дозировки или временное прекращение приема препарата позволяло контролировать артериальное давление (АД) у 80% пациентов с АГ в исследовании при ПКК и у 86% пациентов с АГ в исследовании при НЭО ПЖ [16].

Количество зарегистрированных случаев АГ, являющихся ПЭ, при использовании Сунитиниба различалось среди рассмотренных клинических исследований 2 и 3 фазы. При этом частота возникновения АГ 1–2 степени варьировала от 3% до 71%. АГ 3 степени наблюдалась у 0–17% пациентов, случаи АГ больших степеней выраженности отсутствовали (рисунок 1). Больным АГ, развившейся при приеме Сунитиниба, проводилась стандартная антигипертензивная терапия с тщательным наблюдением, включавшим еженедельные визиты и раннее начало коррекции повышенного АД [10, 11, 13, 15, 17–29].

Как показывают результаты исследований, применение Сунитимиба провоцирует возникновение АГ у значительного числа больных. Коррекция АГ проводилась с использованием стандартной антигипертензивной терапии и сопровождалась тщательным наблюдением с еженедельным осмотром и началом лечения повышения АД на ранней стадии. Ни у одного из принимавших Сунитиниб пациентов не развилась АГ 4 или 5 степени.

Для коррекции повышенного АД рекомендуется использование Метопролола, Амлодипина, Лизиноприла, Лозартана или Гидрохлоротиазида по выбору лечащего врача. При необходимости дозировки могут меняться. При уменьшении дозы адекватная антигипертензивная терапия не способна в полной мере контролировать АД.

Другие отмечавшиеся со стороны сердца НЯ

При использовании Сунитимиба случаев развития фибрилляции предсердий (ФП), гиперлипидемии отмечено не было [12–15, 17–22, 24–36]. Частота возникновения периферических отеков 1 и 2 степени во 2 и 3 фазе клинических исследований колеблется от 13% до 55% [17, 20, 22].

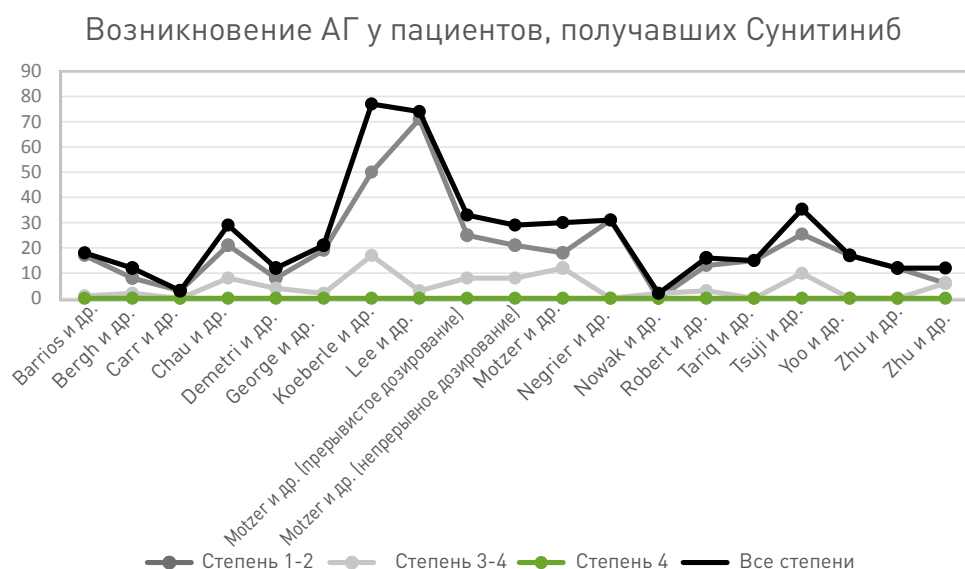


Рис. 1. Линейный график-схема, отражающий частоту возникновения АГ у пациентов, получавших Сунитиниб в рамках 2 и 3 фазы клинических исследований, вошедших в обзор литературы.

Таким образом, общее количество пациентов с развившимися НЯ во всех проанализированных исследованиях составило 2795 человек. Среди них 1-2 степени АГ была выявлена у 377 (13%) человек, а 3-4 степени – у 129 (5%) больных. АГ 5 степени не отмечалась ни у одного пациента. Что касается уменьшения ФВ, у 84 (3%) больных развивалась 1–2 степени данного нарушения, у 14 (0,5%) – 3–4 степени, 5 степень отсутствовала. В 13 (0,5%) случаях у принимавших Сунитиниб больных отмечались клинические проявления ХСН 1–2 степени, у 2 человек была 3–4 степень ХСН и у одного (~ 0%) – 5 степень (таблица 3).

Таблица 3

Объединенные данные всех рассмотренных клинических испытаний Сунитиниба. Возникновение НЯ отмечалось в общей сложности у 2795 пациентов. Результаты анализа показали, что наиболее частым НЯ со стороны сердца при применении Сунитиниба является АГ 1–2 степени по классификации СТСАЕ

	Степень 1/2		Степень 3/4		Степень 5	
	п	%	п	%	п	%
АГ	377	13	129	5	0	0
Уменьшение ФВ	84	3	14	0,5	0	0
Клинически выраженная ХСН	13	0,5	2	~0	1	~0

Пазопаниб ФВ ЛЖ / ХСН

В исследовании с применением Пазопаниба для лечения саркомы мягких тканей (СМТ) [37] дисфункция ЛЖ возникла у 11% больных, принимаю-

щих данный препарат. У 1% больных СМТ, лечившихся Пазопанибом, развилась ХСН. У 88% пациентов с дисфункцией ЛЖ, получавших Пазопаниб для лечения СМТ, одновременно имела место АГ, которая может способствовать ухудшению функции ЛЖ у лиц из группы риска.

Несмотря на невысокую частоту возникновения сопровождающейся симптоматикой дисфункции ЛЖ, рекомендуется внимательное наблюдение пациентов, принимающих Пазопаниб, на предмет выявления клинических признаков ХСН. Помимо этого, следует определить ФВ ЛЖ перед началом лечения и периодически измерять этот показатель во время терапии у пациентов из группы риска нарушения функции сердца, включающей лиц, принимавших ранее антибиотики из группы Антрациклина, а также с наличием ХСН или ишемической болезни сердца в анамнезе.

β-адреноблокаторы (Метопролол, Карведилол), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (Лизиноприл, Эналаприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (Лозартан), диуретики (Гидрохлоротиазид) и блокаторы кальциевых каналов (Норваск), как правило, безопасны при использовании у этой группы пациентов, и не проявляют отрицательного взаимодействия при совместном применении с Пазопанибом.

Интервал QT

Согласно данным исследований по использованию Пазопаниба при ПКК [38–42], удлинение интервала QT случайно определяли при плановом

ЭКГ исследовании у 2% пациентов. Пируэтная тахикардия при приеме Пазопаниба возникала в < 1% случаев.

В рандомизированных исследованиях терапии ПКК и СМТ [37–46] у 1% (3/290) и 0,2% (1/240), принимавших Пазопаниб больных, соответственно, интервал QT при измерении в конце исследования находился в пределах 500–549 мсек. При этом при СМТ интервал QT оценивался в конце исследования только у пациентов, имевших изменения на ЭКГ, расцененные как НЯ при приеме Пазопаниба. Ни у кого из 268 больных, получавших плацебо в рамках этих двух исследований, QTс в конце исследования не составил > 500 мсек.

Ни в одном из вошедших в обзор клинических испытаний удлинение интервала QT не было отражено в результатах. Это можно объяснить тем, что в отчете по этим исследованиям не сообщается о НЯ, возникающих в < 10% случаев, кроме проявлений 4 или 5 степени.

До проведения большего количества постмаркетинговых исследований Пазопаниба рекомендуется проводить периодический контроль ЭКГ и электролитного состава плазмы (магний, калий) у пациентов, лечившихся этим препаратом.

АГ

При проведении исследования по оценке эффективности Пазопаниба при ПКК [42] отмечалось развитие АГ в самом начале лечения (40% случаев зарегистрировано к 9 сут., при этом в 90% случаев АГ развилась в течение первых 18 нед. АГ возникла у ~ 40% пациентов, принимавших Пазопаниб. О развитии АГ 3 степени на фоне лечения этим препаратом сообщалось в 4-7% случаев. ~ 1% больных были вынуждены окончательно прекратить прием Пазопаниба по причине неконтролируемого повышения АД.

Распространенность АГ в проанализированных исследованиях 2 и 3 фазы была сходной с таковой в исследовании, спонсированном компанией-производителем Пазопаниба [42] (рисунок 2).

АГ является чрезвычайно значимым НЯ при приеме Пазопаниба. В связи с этим рекомендуется использовать для лечения пациентов, принимающих этот препарат, стандартную антигипертензивную терапию. К препаратам, применение которых в сочетании с Пазопанибом считается безопасным, относят Лизиноприл, Гидрохлортиазид, Амлодипин и Метопролол. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов с момента начала

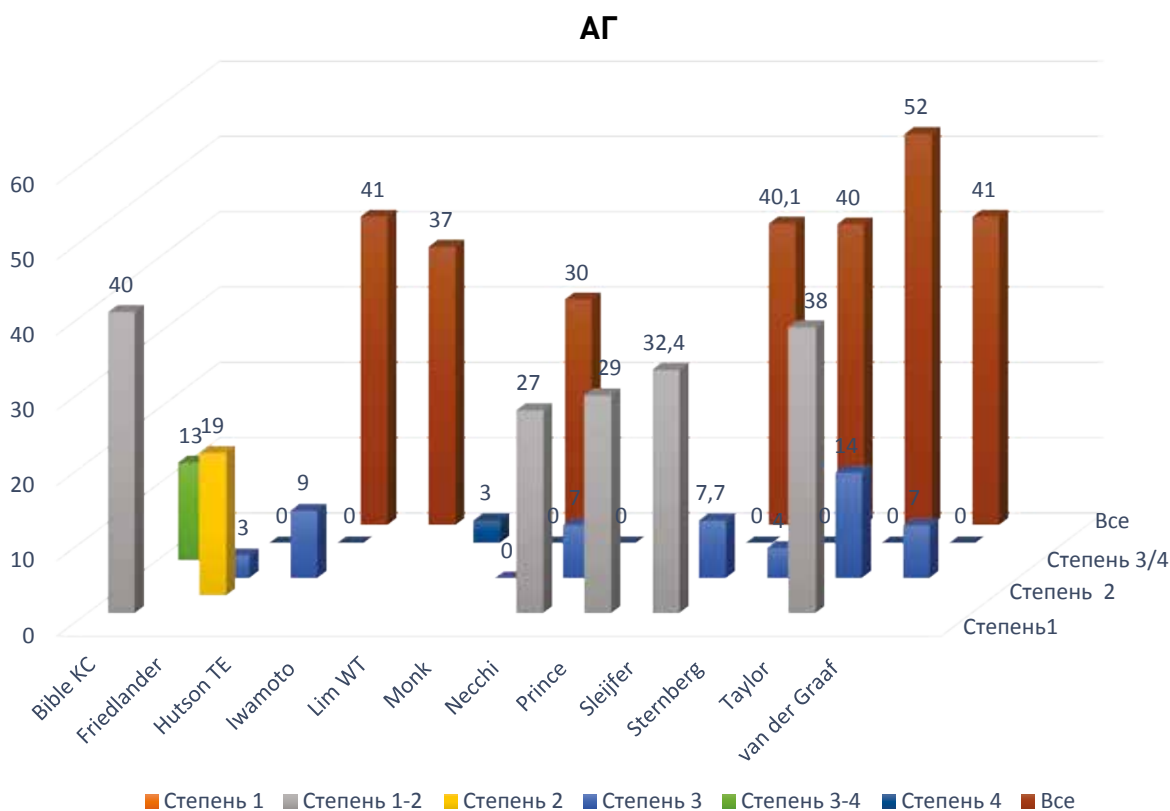


Рис. 2. График с 3D-столбцами, отражающий частоту возникновения АГ у пациентов, получавших Пазопаниб в рамках 2 и 3 фазы клинических исследований, вошедших в обзор литературы.

лечения, в дальнейшем измеряя АД при каждом посещении врача. Наблюдаемый ПЭ, как правило, считается обратимым, и АД могут вернуться к нормальным значениям после прекращения терапии.

Другие отмечавшиеся со стороны сердца НЯ.

Возникновение ФП отмечалось в 6,7% случаев в одном из исследований [44]. Периферические отеки возникали у 10% пациентов в одном исследовании [39] и в 3% – в другом [47]. Также при приеме Пазопаниба могут отмечаться боли в грудной клетке. Возникновение таких болей 1 степени зарегистрировано у одного пациента, у одного больного отмечались боли 3 степени [44]. Гиперлипидемия на фоне применения Пазопаниба развилась в 3% случаев (n=1) в одном из исследований [47], в другом гиперлипидемия 1 степени была отмечена у 7 больных [44].

Таким образом, общее число больных, у которых были отмечены НЯ на фоне приема Пазопаниба во всех рассмотренных исследованиях, составило 1244 человека. У 400 из них (32%) развилась АГ 1-2 степени, а у 71 (6%) больного – гипертензия 3-4 степени. АГ 5 степени зарегистрировано не было.

Сорафениб

АГ

Подобно указанным выше препаратам, при приеме Сорафениба наиболее часто выявляемым НЯ была АГ. К примеру, в одном долгосрочном проекте по изучению состояния здоровья пациентов, участвующих в исследовании TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), у 95% лиц, получавших Сорафениб, отмечались какие-либо НЯ, при этом у 25% впервые возникала АГ [48] (таблица 4).

Таблица 4

Таблица, демонстрирующая объединенные данные всех рассмотренных клинических испытаний Сорафениба. В исследованиях, представивших данные о развитии АГ, возникновение НЯ отмечалось в общей сложности у 2625 пациентов, а в исследованиях, описывающих возникновение аритмии, НЯ наблюдались в общей сложности у 198 пациентов

	Степень 1–2		Степень 3–4		Степень 5	
	п	%	п	%	п	%
АГ	364	13,8	103	4	0	0
Аритмия	11	5,5	0	0	0	0

ИТК часто добавляются к другим схемам химиотерапии, и в одном из исследований было показано удвоение частоты развития АГ – 12% vs 6%,

при добавлении Сорафениба к приему Цисплатина и Паклитаксела в рамках лечения немелкоклеточного рака легкого [49].

Рекомендации по коррекции АГ соответствуют таковым при повышении АД вследствие применения других ИТК. Предпочтительно использовать Метопролол, Амлодипин, Лизиноприл, Лозартан или Гидрохлоротиазид по выбору лечащего врача, а также тщательно наблюдать за состоянием здоровья пациента с явками на осмотр каждые 6–8 нед. до стабилизации состояния.

Аритмия

Другим, часто выявляемым при приеме Сорафениба НЯ, была аритмия, как правило, ФП, со средней частотой возникновения аритмии 1 или 2 степени 5,5% (таблица 4). Лечащим врачам необходимо оценить множество факторов, включая наличие АГ и функциональное состояние ЛЖ (подобно оценки по шкале CHA2DS2-VASc), чтобы решить вопрос о целесообразности назначения антикоагуляционной терапии.

Отеки

В вошедших в обзор исследованиях по изучению эффектов Сорафениба отеки как НЯ отмечались относительно редко. Лишь в одном из исследований у 3% пациентов были выраженные отеки, предположительно вызванные приемом лекарственных препаратов [50].

ИМРМ

ПЭ со стороны сердца и сосудов при приеме ИМРМ отличаются от таковых при применении ИТК, и чаще всего проявляются в виде анемии, мукозита и сыпи, типично также возникновение эндокринологических нарушений. Постоянной проблемой для многих больных, получающих ИМРМ, являются неблагоприятные изменения липидного профиля плазмы крови и гипергликемия. В одном из исследований сообщалось о развитии дислипидемии почти в 3/4 случаев [51].

Дислипидемия

Дислипидемия, проявляющаяся в повышении уровня холестерина или триглицеридов, отмечалась как наиболее часто встречающееся НЯ, и процент пострадавших был значительным (таблицы 5 и 6). Например, в одном исследовании при применении Эверолимуса гиперхолестеринемия имела место в 70% случаев, тогда как в группе плацебо ею страдали 32% пациентов. Несмотря на то, что

Таблица 5

Объединенные данные всех рассмотренных клинических испытаний Темсиrolимуса

Темсиrolимус	Степень 3–4		Все	
	п (общее число пациентов с развившимися НЯ) %	%	п (общее число пациентов с развившимися НЯ) %	%
Гиперхолестеринемия	6 (498)	1,2	85 (498)	17
Гипертриглицеридемия	20 (608)	3,2	125 (608)	20,5
Гипергликемия	32 (608)	5,2	111 (608)	18,2

Таблица 6

Объединенные данные всех рассмотренных клинических испытаний Эверолимуса

Эверолимус	Степень 3–4		Все	
	п (общее число пациентов с развившимися НЯ) %	%	п (общее число пациентов с развившимися НЯ) %	%
Гиперхолестеринемия	0	0	633 (1943)	32,5
Гипертриглицеридемия	2 (985)		480 (985)	49
Гипергликемия	66 (1174)	5	303 (1174)	26

терапией первой линии у лиц с дислипидемией являются нефармакологические мероприятия, такие как снижение массы тела при ожирении, аэробные тренировки, ограничение употребления углеводов и препаратов, повышающих уровень триглицеридов в крови, а также строгий контроль гликемии при сахарном диабете; наблюдаемые в данном случае метаболические расстройства с большей вероятностью являются индуцированными приемом лекарственных препаратов, и потому зачастую требуется фармакологический подход к их коррекции. Несмотря на наличие доказательств снижения сердечно-сосудистого риска при применении статинов независимо от типа дислипидемии, при умеренном или выраженном повышении уровня триглицеридов (>500 мг/дл [5,7 ммоль/л]) на фоне приема ИМРМ рекомендуется начать терапию с фибратов или, возможно, рыбьего жира. Следует отметить, что, согласно результатам недавних исследований, применение фибратов может способствовать улучшению микроциркуляции. После снижения уровня триглицеридов до приемлемого уровня к терапии фибратами может быть добавлен прием статинов с целью коррекции дислипидемии и уменьшения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Не рекомендуется применение никотиновой кислоты в связи с тем, что одним из ПЭ ее приема является ухудшение контроля гликемии.

Гипергликемия

При приеме ИМРМ у пациентов отмечается тенденция к повышению уровня глюкозы в сыворотке

крови, что в свою очередь может привести к необходимости применения или увеличения дозы инсулина, а также пероральных гипогликемических препаратов. Во многих из вошедших в обзор исследований отмечалось значительное повышение уровня глюкозы в крови (таблицы 5 и 6). Лечащие врачи должны принимать во внимание как саму возможность таких изменений, так и связанный с ней риск возникновения множества осложнений. Терапия ИМРМ может быть продолжительной, и потому может потребоваться более тщательное наблюдение за повышением концентрации глюкозы в крови. Коррекцию гипергликемии рекомендуется проводить путем изменения пищевого поведения, также может потребоваться увеличение дозировки пероральных гипогликемических препаратов или начало терапии инсулином.

Заключение

Совершенствование таргетной противоопухолевой терапии и недавнее значительное снижение расходов на некоторые виды лечения привело к тому, что стоимость терапии препаратами этой группы упала с \$5000 до ~ \$175 в месяц [52]. Лечащие врачи все чаще будут сталкиваться с пациентами, принимающими препараты этой группы и имеющими большую продолжительность жизни, в связи с чем возросшее число «обычных» ПЭ такой терапии может стать проблемой. В целом, наиболее часто выявляемым НЯ является АГ, в связи с чем врачи должны проводить более тщательное наблюдение за состоянием пациентов и использовать для их

Таблица 7

Основные пункты планов наблюдения и лечения, которые могут быть использованы лечащими врачами в качестве рекомендаций для более эффективной борьбы с НЯ со стороны сердца, возникающими при приеме ИТК

Клиническое наблюдение	Сунитиниб	Сорафениб	Пазопаниб
ХСН/низкая ФВ ЛЖ	– исходное определение ФВ при наличии факторов риска развития ХСН – наблюдение с целью выявления клинических признаков и симптомов ХСН	– исходное определение ФВ при наличии факторов риска развития ХСН – наблюдение с целью выявления клинических признаков и симптомов ХСН	– исходное определение ФВ при наличии факторов риска развития ХСН или ее наличии в анамнезе – наблюдение с целью выявления клинических признаков и симптомов ХСН
Удлинение интервала QT	– исходное определение ЭКГ и уровня электролитов плазмы, а также периодическое повторение этих исследований с учетом симптоматики	– практически не наблюдается	– исходное определение ЭКГ и уровня электролитов плазмы, а также периодическое повторение этих исследований с учетом симптоматики
АГ	– при необходимости лечение с применением стандартной антигипертензивной терапии – уменьшение дозировки препарата или приостановка курса терапии, если это клинически оправдано – строгий контроль с еженедельными явками – отмена препарата при развитии гипертонического криза или стойком сохранении тяжелой формы АГ, несмотря на антигипертензивную терапию и уменьшение дозы препарата	– при необходимости лечение с применением стандартной антигипертензивной терапии – уменьшение дозировки препарата или приостановка курса терапии, если это клинически оправдано – строгий контроль с еженедельными явками – отмена препарата при развитии гипертонического криза или стойком сохранении тяжелой формы АГ, несмотря на антигипертензивную терапию и уменьшение дозы препарата	– при необходимости лечение с применением стандартной антигипертензивной терапии – уменьшение дозировки препарата или приостановка курса терапии, если это клинически оправдано – строгий контроль с еженедельными явками – отмена препарата при развитии гипертонического криза или стойком сохранении тяжелой формы АГ, несмотря на антигипертензивную терапию и уменьшение дозы препарата

лечения более агрессивные схемы антигипертензивной терапии (таблица 7). При условии более тщательного контроля другие ПЭ, такие как повышенный риск кровотечения, анемия и тромбоз, могут быть выявлены, и скорректированы в максимально ранние сроки, что положительно скажется на состоянии здоровья таких пациентов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Travis LB, Yahalom J. Cancer Survivorship. Preface. Hematol Oncol Clin North Am. 2008;22(2):xi-xii.
2. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene. 2000;19(49):5548-5557.
3. Blumenthal GM, Cortazar P, Zhang JJ, et al. FDA approval summary: sunitinib for the treatment of progressive well-differentiated locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Oncologist. 2012;17(8):1108.
4. FDA approval summary: Sorafenib. 2011 [Internet]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021923s011lbl.pdf.
5. FDA approval summary: Pazopanib. 2012 [Internet]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s-010S-012lbl.pdf.
6. Genzler RD, Altman JK, Plataniias LC. An overview of the mTOR pathway as a target in cancer therapy. Expert Opin Ther Targets. 2012;16(5):481-9.
7. Dunlop EA, Tee AR. Mammalian target of rapamycin complex 1: signalling inputs, substrates and feedback mechanisms. Cell Signal. 2009;21(6):827-35.
8. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003;13(3):176-181.
9. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9544):1329-1338.
10. Demetri GD, Garrett CR, Schoffski P, et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. Clin Cancer Res. 2012;18(11):3170.
11. Barrios CH, Hernandez-Barajas D, Brown MP, et al. Phase II trial of continuous once-daily dosing of sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2012;118(5):1252.
12. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):3495.
13. Nowak AK, Millward MJ, Creaney J, et al. A phase II study of intermittent sunitinib malate as second-line therapy in

- progressive malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2012;7(9):1449.
14. Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1562.
 15. Koerberle D, Montemurro M, Samaras P, et al. Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist.* 2010;15(3):285.
 16. Blumenthal GM, Cortazar P, Zhang JJ, et al. FDA approval summary: sunitinib for the treatment of progressive well-differentiated locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2012;17(8):1108.
 17. Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):921.
 18. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5260.
 19. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3154.
 20. Lee JL, Ahn JH, Lim HY, et al. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2108.
 21. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1371.
 22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584.
 23. Negrier S, Gravis G, Perol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):673.
 24. Robert NJ, Saleh MN, Paul D, et al. Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial. *Clin Breast Cancer.* 2011;11(2):82-92.
 25. Tariq Mahmood S, Agresta S, Vigil CE, et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *International journal of cancer. Int J Cancer.* 2011;129(8):1963.
 26. Tsuji Y, Satoh T, Tsuji A, et al. First-line sunitinib plus FOLFIRI in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Sci.* 2012;103(8):1502.
 27. Yoo C, Kim JE, Lee JL, et al. The efficacy and safety of sunitinib in Korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(10):980.
 28. Zhu AX, Duda DG, Ancukiewicz M, et al. Exploratory analysis of early toxicity of sunitinib in advanced hepatocellular carcinoma patients: kinetics and potential biomarker value. *Clin Cancer Res.* 2011;17(4):918.
 29. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):3027.
 30. Pan E, Yu D, Yue B, et al. A prospective phase II single-institution trial of sunitinib for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2012;110(1):111.
 31. Saylor PJ, Mahmood U, Kunawudhi A, et al. Multitargeted tyrosine kinase inhibition produces discordant changes between ^{99m}Tc-MDP bone scans and other disease biomarkers: analysis of a phase II study of sunitinib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med.* 2012;53(11):1670.
 32. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, et al. Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2070.
 33. Spigel DR, Greco FA, Rubin MS, et al. Phase II study of maintenance sunitinib following irinotecan and carboplatin as first-line treatment for patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;77(2):359.
 34. Tong CC, Ko EC, Sung MW, et al. Phase II trial of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy for oligometastases. *PLoS One.* 2012;7(6):e36979.
 35. Yi JH, Lee J, Lee J, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer.* 2012;106(9):1469.
 36. Zurita AJ, George DJ, Shore ND, et al. Sunitinib in combination with docetaxel and prednisone in chemotherapy-naive patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer: a phase 1/2 clinical trial. *Ann Oncol.* 2012;23(3):688.
 37. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879.
 38. Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving

- pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):311.
39. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):475.
40. Powles T, Sarwar N, Jones R, et al. An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(17):3171.
41. Rexer H. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell cancer: open randomized phase III sequence study to examine the effectiveness and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell cancer (SWITCH-2 - AN 33/11). *Urologe A*. 2012;51(5):724. German.
42. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061.
43. Altorki N, Lane ME, Bauer T, et al. Phase II proof-of-concept study of pazopanib monotherapy in treatment-naive patients with stage I/II resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3131.
44. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3179.
45. Steijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3126.
46. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1879.
47. Iwamoto FM, Lamborn KR, Robins HI, et al. Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06-02). *Neuro Oncol*. 2010;12(8):855.
48. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2432.
49. Scagliotti G, Novello S, von Pawel J, et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1835.
50. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4714.
51. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520.
52. UPDATE 1-Bayer loses landmark Indian drug case over Nexavar [Internet]. Available from: <http://www.reuters.com/article/2012/03/12/natco-pharma-bayer-nexavar-idUSL5E8EC88S20120312>.



Обзор международных клинических исследований в кардиологии за 2014 год

Оганов Р.Г., Канорский С.Г., Мамедов М.Н.*

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Авторы:

Оганов Рафаель Гегамович, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России. Москва, Россия.

Резюме

В обзорной статье кратко изложены результаты 28 крупных, международных, клинических исследований, представленные в рамках пяти научных сессий Hot Line Конгресса Европейского общества кардиологов 2014г. Анализируемые исследования охватывают широкий спектр вопросов диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова

сердечно-сосудистые заболевания, клинические исследования.

Review of international clinical trials in cardiology reported in 2014

Oganov R.G., Kanorskiy S.G., Mamedov M.N.

Authors:

Rafael G. Oganov, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department for Prevention of Comorbid Conditions, National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Sergey G. Kanorskiy, MD, Professor, Head of the Department of Therapy №2 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Mehman N. Mamedov, MD, Professor, Head of the Laboratory for Interdisciplinary Approaches on the Prevention of Chronic Non-communicable Diseases, National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary

In this review article we summarized the results of 28 large international clinical studies presented in the framework of five scientific Hot Line sessions at the European Society of Cardiology Congress 2014. The analyzed studies cover a wide range of issues on diagnosis, treatment and prevention of cardiovascular disease (CVD).

Keywords

Cardiovascular disease, clinical studies

Сокращения:

ГХС – гиперхолестеринемия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМ \uparrow ST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ЛНП – липопротеиды низкой плотности

РРК – регионарный резерв кровотока

СД – сахарный диабет

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

На ежегодном Конгрессе Европейского общества кардиологов традиционно на научных сессиях Hot Line представляют результаты завершившихся крупных, клинических исследований. Очередной Европейский конгресс, прошедший 30.08–03.09.2014 г. в Барселоне (Испания), не был исключением. Для обзорного анализа были использованы результаты 28 международных, клинических исследований в рамках пяти научных сессий Hot Line. В целом, представленные исследования охватывают широкий спектр вопросов диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Клинические исследования, представленные на научной сессии Hot Line I «Cardiovascular disease: novel therapies»

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) оставались основным средством лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) почти 3 десятилетия, а зналаприл доказано снижал риск смерти таких пациентов. Неприлизин – нейтральная эндопептидаза, деградирующая эндогенные вазоактивные вещества: натрийуретические пептиды, брадикинин и

адренормедуллин. Ингибирование неприлизина увеличивает уровни этих веществ, что противодействует избыточной нейрогормональной активации, ответственной за вазоконстрикцию, задержку натрия и дезадаптивное ремоделирование. В проекте **PARADIGM-HF** (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure) [1] участвовали больные с ХСН любого, как правило, II/III функциональных классов (ФК) по NYHA (New-York Heart Association), ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, которых на фоне рекомендованной терапии, рандомизировали для дополнительного приема экспериментального препарата LCZ696 (комбинация валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила) по 200 мг 2 раза в сут. ($n=4187$) или эналаприла по 10 мг 2 раза в сут. ($n=4212$). Исследование было остановлено досрочно при среднем периоде наблюдения за пациентами 27 мес. из-за явного преимущества LCZ696. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине ХСН) регистрировалась на 20% ($p < 0,0000002$) реже, смерть от сердечно-сосудистой причины также на 20% ($p = 0,00004$), госпитализация из-за ХСН – на 21% ($p < 0,001$), а смертность от любой причины – на 16% ($p < 0,001$) реже в группе терапии LCZ696. Лечение LCZ696, по сравнению с эналаприлом, чаще сопровождалось гипотензией и нетяжелым отеком Квинке, реже – почечной недостаточностью, гиперкалиемией и кашлем. Превосходство LCZ696 над эналаприлом в снижении риска смерти и госпитализации по поводу ХСН позволяет предполагать, что новый препарат сможет заменить ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II в терапии ХСН.

Предполагается, что в условиях симпатической гиперактивации, характерной для ХСН, повышение вагусных влияний на сердце способно выравнять нейрогуморальный дисбаланс и затормозить развитие болезни. В первом рандомизированном исследовании оценки этой идеи **NECTAR-HF** (NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure) [2] участвовали 96 пациентов с симптомами ХСН, которым проводили электростимуляцию правого блуждающего нерва в области шеи (средняя амплитуда импульса 1,24 мА вначале и 1,42 мА через 3 мес., частота 20 Гц) или выполняли имитацию стимуляции. Через 6 мес. уменьшение конечного систолического диаметра ЛЖ (первичная конечная точка) составляло $0,04 \pm 0,25$ см в группе терапии и $0,08 \pm 0,32$ см в контрольной группе ($p = 0,60$). Другие эхокардиографические параметры, максимальное потребление кислорода при нагрузке и уровень N-концевого предшественника мозгового

натрийуретического пептида также не различались в группах реальной и мнимой стимуляции блуждающего нерва. Отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни по опроснику MLHFQ (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) ($p = 0,049$) и физического компонента по SF-36 (36-item Short Form health survey) ($p = 0,016$), ФК NYHA ($p = 0,032$) в группе терапии. Неожиданно часто (7,4% случаев) встречались инфекционные осложнения. В итоге не удалось продемонстрировать существенное влияние правосторонней электростимуляции блуждающего нерва на ремоделирование сердца и толерантность к нагрузке у больных с симптомами ХСН.

Дефицит железа отмечают примерно у половины пациентов с ХСН, это приводит к ухудшению их функционального статуса, качества жизни, повышению смертности. В исследовании **CONFIRM-HF** (Ferric CarboxymaltOse evaluatioN on perFormance in patients with IRon deficiency in coMbination with chronic Heart Failure) [3] включили 304 больных с симптомами ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, повышением уровня натрийуретического пептида и дефицитом железа (ферритин < 100 нг/мл или 100–300 нг/мл, если насыщение трансферрина $< 20\%$). После рандомизации в дополнение к рекомендованной терапии ХСН в половине случаев повторно применяли внутривенно железа карбоксимальтозат, в другой половине – плацебо, контролируя результаты лечения в течение 52 нед. Препарат железа значительно (на 33 ± 11 м; $p = 0,002$) удлинял дистанцию 6-минутной ходьбы через 24 нед. (первичная конечная точка) по сравнению с плацебо, улучшал ФК ХСН, качество жизни, уменьшал симптомы, снижал риск госпитализации по поводу ХСН на 61% ($p = 0,009$). Частота нежелательных явлений в группах существенно не различалась. Внутривенное введение препарата железа еще не рекомендовано для лечения ХСН, но очень целесообразно при выявлении дефицита железа.

При проведении ресинхронизирующей терапии со стимуляцией ЛЖ двухполюсным электродом нередко не удается достичь одновременного сокращения желудочков. В исследовании **MORE-CRT** (More Options available with a quadripolar LV lead pRovidE in-clinic solutions to Cardiac Resynchronization Therapy challenges) [4] сопоставляли четырехполюсную электростимуляцию ЛЖ электродом Quarter™ ($n = 720$) с традиционной двухполюсной ($n = 348$). Выживание без интра- и постоперационных осложнений в течение 6 мес. (первичная конечная точка) отмечалось в 85,97% и 76,86% случаев при использовании четырех-

и двухполюсного электродов, соответственно, ($p=0,0001$) – снижение относительного риска на 40,8%. Интраоперационные осложнения наблюдались в 5,98% vs 13,73% ($p<0,0001$) случаев в группах четырех- и двухполюсной электростимуляции ЛЖ, соответственно.

После операции на сердце выпот в перикард обнаруживается у 50–85% больных, а у 1–2% развивается тампонада перикарда. В рандомизированном исследовании **POPE 2** (Post-Operative Pericardial Effusion-2) [5] у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, операции на клапанах сердца или аорте, применяли колхицин в дозе 1 мг/сут. ($n=98$) или плацебо ($n=99$) в течение 14 сут., оценивая частоту развития экссудативного перикардита (первичная конечная точка) в течение 30 сут. Колхицин сопоставимо с плацебо влиял на тяжесть плеврального выпота по данным эхокардиографии ($p=0,23$), частоту тампонады перикарда ($p=0,80$) и необходимость дренирования его полости, иными словами, не оказывал желаемого терапевтического действия.

Постперикардотомический синдром, послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП) ухудшают показатели заболеваемости, и повышают финансовые расходы на лечение больных, перенесших коронарное шунтирование или операцию на клапанах сердца. Таким пациентам с синусовым ритмом в проекте **COPPS-2** (Colchicine for Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome and Post-operative Atrial Fibrillation) [6] после рандомизации назначались колхицин ($n=180$) по 0,5 мг 2 раза в сут. или 0,5 мг 1 раз в сут. при массе тела <70 кг за 48–72 ч до операции и в течение 1 мес. после нее или плацебо ($n=180$). Постперикардотомический синдром (первичная конечная точка) регистрировался у 19,4% больных, получавших колхицин и у 29,4% – плацебо. Однако частота развития послеоперационной ФП и значительного перикардиального выпота в сравниваемых группах существенно не различалась. Наблюдавшиеся побочные эффекты колхицина со стороны желудочно-кишечного тракта ограничивают его потенциальные преимущества при использовании в кардиохирургии.

Клинические исследования, представленные на научной сессии Hot Line II «Coronary artery disease and lipids»

Липид-ассоциированная фосфолипаза A2 – фермент, который секретируется лейкоцитами и связывается с циркулирующими липопротеинами и ма-

крофагами атеросклеротических бляшек, рассматривается как маркер воспаления артерий, предиктор дестабилизации бляшек и сосудистых осложнений. В исследование прямого ингибитора этого фермента дарапладиба **SOLID-TIMI 52** (Stabilization Of pLaques using Darapladib-Thrombolysis In Myocardial Infarction 52) [7] включали пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома в последние 30 сут. После рандомизации в дополнение к рекомендованной терапии больным назначали дарапладиб ($n=6504$) или плацебо ($n=6522$). Через, в среднем, 2,5 года лечения дарапладиб не снижал по сравнению с плацебо суммарное количество случаев смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и экстренной коронарной реваскуляризации по поводу ишемии миокарда (первичная конечная точка) ($p=0,93$), сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта ($p=0,78$), а также общую смертность ($p=0,40$).

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) является общепризнанным маркером риска сердечно-сосудистых осложнений. Ранее было показано, что ивабрадин улучшает результаты лечения больных со стабильной ИБС, дисфункцией ЛЖ и частотой синусового ритма ≥ 70 уд./мин. В исследовании **SIGNIFY** (Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease) [8] участвовали пациенты со стабильной ИБС без ХСН с частотой синусового ритма ≥ 70 уд./мин, в большинстве случаев со стенокардией \geq II ФК, ограничивающей их активность. После рандомизации к рекомендованной терапии добавляли ивабрадин в дозе до 10 мг 2 раза в сут. ($n=9550$) (целевая ЧСС от 55 до 60 уд./мин) или плацебо ($n=9552$). Через 3 мес. средняя частота синусового ритма составляла $60,7 \pm 9,0$ уд./мин в группе ивабрадина vs $70,6 \pm 10,1$ уд./мин в группе плацебо. При медиане наблюдения 27,8 мес. смерть от сердечно-сосудистых причин или нефатальный ИМ (первичная конечная точка) регистрировались в 6,8% и 6,4% случаев ($p=0,20$) в группе ивабрадина и плацебо, соответственно, без существенных различий числа случаев смерти от сердечно-сосудистых причин и нефатального ИМ. Прием ивабрадина ассоциировался с увеличением частоты первичной конечной точки у пациентов со стенокардией, ограничивающей активность, но не у больных без такой стенокардии. Брадикардия отмечалась у 18,0% и 2,3% ($p<0,001$) больных в группе ивабрадина и плацебо, соответственно. Вероятно, у больных стабильной ИБС с нормальной ФВ ЛЖ

повышенная ЧСС является маркером риска, но не модифицируемой детерминантой исходов.

Пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 – молекула, играющая ключевую роль в разрушении рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛНП), что приводит к снижению захвата и катаболизма циркулирующих ЛНП, повышению их содержания в плазме. Алирокумаб – полностью человеческие моноклональные антитела к указанной молекуле, эффективно корректирующие гиперхолестеринемию (ГХС). В исследовании **ODYSSEY COMBO II** (Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Ezetimibe on Top of Statin in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia) [9] участвовали пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л или с ФР и ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л, несмотря на лечение максимально переносимой суточной дозой статина. После рандомизации дополнительно применялись алирокумаб по 75 мг (в 18,4% случаев – 150 мг) подкожно 1 раз в 2 нед. (n=479) или эзетимиб по 10 мг/сут. (n=241). Через 24 нед. отмечалось снижение ЛНП на 50,6% и 20,7% (p=0,0001) с достижением уровня $< 1,8$ ммоль/л в 77% и 45% случаев в группах алирокумаба и эзетимиба, соответственно. Частота отмены терапии алирокумабом или эзетимибом из-за побочных эффектов (чаще других головокружение и миалгия) составляла 7,5% и 5,4%, соответственно.

В исследования **ODYSSEY FH I** (Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy) [10] и **FH II** (Study of Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Who Are Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy) [11] включали пациентов с двумя генетическими вариантами гетерозиготной семейной ГХС и недостаточным эффектом максимально переносимой суточной дозы статина или другой терапии. После рандомизации к лечению добавляли алирокумаб по 75 мг подкожно 1 раз в 2 нед., увеличивая его дозу до 150 мг, если через 8 нед. уровень ЛНП оставался $\geq 1,8$ ммоль/л, или плацебо. Через 24 нед. при первом генетическом варианте ГХС алирокумаб (n=323) снижал ЛНП на 48,8%, плацебо (n=163) – на 9,1% (p<0,0001), при втором варианте алирокумаб (n=167) – на 48,7%, плацебо (n=82) – на 2,8% (p<0,0001). В итоге целевой уровень ЛНП достигался у $> 70\%$ пациентов и $> 80\%$ больных с двумя исследованными вариантами гетерозиготной семейной ГХС при частоте отмены алирокумаба из-за побочных эффектов (реакции в месте инъек-

ций, назофарингит, головная боль) в 3,1% и 3,7% случаев, соответственно.

В проекте **ODYSSEY LONG TERM** (Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia) [12] участвовали пациенты с ИБС, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений или гетерозиготной семейной ГХС (17,7% случаев) и уровнем ЛНП $\geq 1,81$ ммоль/л на фоне приема максимально переносимой дозы статинов и/или другой липид-снижающей терапии. Через 24 нед. применения алирокумаба (n=1553) по 150 мг подкожно 1 раз в 2 нед. или плацебо (n=788) уровень ЛНП снижался на 61,0% и 0,8%, соответственно (p<0,0001), достигнув в среднем 1,25 ммоль/л vs 3,08 ммоль/л. Ретроспективно установлено снижение суммарной частоты коронарной смерти, нефатального ИМ, фатального и нефатального ишемического инсульта, нестабильной стенокардии, требовавшей госпитализации, на 54% (p=0,0089). Частота прекращения терапии в группе алирокумаба и плацебо составляла 6,2% и 5,5%, соответственно.

Статины способны увеличивать риск развития сахарного диабета (СД), но их влияние на течение существующего СД изучено недостаточно. В исследовании **LISTEN** (Lipid lowering with highly potent Statins in hyperlipidemia with Type 2 diabetes patiENTs) [13] японским пациентам с СД 2 типа и ГХС после рандомизации назначали розувастатин по 5 мг/сут. (n=514) или аторвастатин по 10 мг/сут. (n=504) в течение года. Через 3 мес. уровень ЛНП снижался в группах розувастатина и аторвастатина на 39,4% и 36,4% (p=0,0106), а через год – на 34,8% и 32,8%, соответственно. Уровень глюкозы крови через 3 и 6 мес. больше повышался под действием аторвастатина (p=0,0104), но через год изменялся в равной степени, в среднем на 0,11% и 0,12%, в группах розувастатина и аторвастатина, соответственно. При этом в 1,46 раза большему (p=0,05) числу пациентов, получавших аторвастатин, проводилось усиление терапии СД для коррекции наблюдавшейся гипергликемии. Следовательно, розувастатин – лучший выбор для лечения больных СД 2 типа по сравнению с аторвастатином.

Клинические исследования, представленные в научной сессии Hot Line III «Heart failure: devices and interventions»

Совершенствование конструкции стентов, влияющее на толщину их стенки, поверхность полимера

и высвобождение лекарственного вещества, привело к улучшению клинических исходов при использовании стентов с лекарственным покрытием. В исследовании **BIOSCIENCE** (Ultrathin strut bio-degradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation) [14] у больных со стабильной ИБС или острыми коронарными синдромами сопоставлялись эффективность и безопасность нового ультратонкого кобальт-хромового стента, выделяющего сиролимус из биоразлагаемого полимера, и тонкого стента, выделяющего эверолимус из долговечного полимера. У 1063 пациентов с обработанными сиролимусом и у 1056 с обработанными эверолимусом стентами суммарная частота осложнений (кардиальная смерть, ИМ в области целевой артерии, реваскуляризация – первичная конечная точка) за 12 мес. составляла 6,5% и 6,6% ($p=0,0004$ для не меньшей эффективности), частота тромбоза стента – 0,9% и 0,4% случаев ($p=0,16$), соответственно. Отмечалось снижение числа событий первичной конечной точки у больных с биодеградируемыми стентами в подгруппе пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST) (3,3% vs 8,7%; $p=0,024$), требующее дальнейшего изучения.

Вегеторегулирующую терапию путем стимуляции блуждающего нерва справа ($n=29$) или слева ($n=31$) в области шеи оценивали в исследовании **ANTHEM-HF** (Autonomic Neural Regulation Therapy to Enhance Myocardial Function in Heart Failure) [15] у больных с ХСН II/III ФК NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, получающих оптимальную фармакотерапию. Электростимуляция проводилась импульсами тока $2,0 \pm 0,6$ мА с естественной частотой (10 Гц) и хорошо переносилась независимо от стороны стимуляции, нечасто вызывала легкую дисфонию, кашель или боль в ротоглотке. Через 6 мес. вегеторегулирующей терапии ФВ ЛЖ увеличивалась в среднем на 4,5%, конечный систолический объем ЛЖ уменьшался на 4,1 мл, ФК NYHA улучшался у 77% пациентов, дистанция 6-минутной ходьбы удлинялась на 56 и 77 м при лево- и правосторонней электростимуляции соответственно.

У пациентов с атриовентрикулярной блокадой и редким ритмом сердца применяется правожелудочковая электростимуляция, способная оказывать негативное влияние на структуру и функцию сердца. В исследовании **BIOPACE** (Biventricular pacing for atrio-ventricular Block to Prevent cardiac dEsynchronization) [16] таких больных (средний возраст 73,5 года) рандомизировали для проведе-

ния правожелудочковой ($n=908$) или бивентрикулярной электрокардиостимуляции ($n=902$). Через в среднем 5,6 года наблюдения время до наступления смерти или госпитализации по поводу ХСН (первичная конечная точка) имело тенденцию к снижению в группе бивентрикулярной электрокардиостимуляции (- 13%; $p=0,08$). Не отмечалось существенного уменьшения суммарной частоты этих событий у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ (- 8%; $p=0,47$) и $>50\%$ (- 12%; $p=0,21$). Необходимо отметить нарушение функции дорогостоящего бивентрикулярного электрокардиостимулятора в 14,8% случаев при отсутствии такой проблемы при правожелудочковой электрокардиостимуляции.

Ресинхронизирующая терапия рекомендуется больным с ХСН и широкими комплексами QRS, но оптимальная зона электростимуляции правого желудочка уточняется. В исследовании **SEPTAL-CRT** (Comparison of Right Ventricular Septal and Right Ventricular Apical Pacing in Patients Receiving a CRT-D Device) [17] участвовали пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и QRS >120 мс, которым после рандомизации проводили электростимуляцию правого желудочка в области верхушки ($n=92$) или межжелудочковой перегородки ($n=90$). Через 6 мес. не отмечалось существенных различий в уменьшении конечного систолического объема ЛЖ – $29,3 \pm 44$ и $25,3 \pm 39$ мл ($p=0,79$), увеличении ФВ ЛЖ, частоты госпитализаций по поводу ХСН, общей смертности – 3,0 и 3,8% ($p=0,77$), частоте осложнений процедуры электростимуляции между группами верхушечной и септальной стимуляции, соответственно.

Пациентам с персистирующей ФП для стойкого сохранения синусового ритма кроме процедуры катетерной изоляции легочных вен рекомендуются дополнительные способы абляции. В исследовании **STAR AF 2** (Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Part 2) [18] после рандомизации выполнялись только изоляция легочных вен ($n=64$), изоляция легочных вен и дополнительная абляция по результатам электрофизиологического 3D-картирования ($n=263$), изоляция легочных вен и линейная абляция в левом предсердии ($n=259$). Средняя продолжительность процедуры катетерной абляции составляла 167, 229 и 223 мин ($p<0,001$) в каждой из трех групп, через 18 мес. свободными от ФП продолжительностью > 30 с (первичная конечная точка) оказались 59%, 48% и 44% ($p=0,15$) больных, в т.ч. 48%, 37% и 33% ($p=0,11$) пациентов, соответственно, без лекарственной антиаритмической терапии. У пациентов с персистирующей ФП дополнение изоляции ле-

гочных вен аблацией до устранения комплексных электрограмм или линейной аблацией удлиняет время процедуры, но не обеспечивает лучшего предупреждения рецидивов аритмии.

В исследовании **EuroEco** (European Health Economic Trial on Home Monitoring in ICD Patients) [19] сопоставлялась стоимость ведения 303 пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, рандомизированными для использования технологии домашнего телемониторинга или традиционных визитов в медицинское учреждение. Несмотря на более высокую стоимость самого домашнего телемониторинга, при его применении больным требовалось меньше посещений врача – $3,79 \pm 1,67$ vs $5,53 \pm 2,32$ ($p < 0,001$) при небольшом увеличении внеплановых визитов – $0,95 \pm 1,50$ vs $0,62 \pm 1,25$ ($p < 0,005$), больше неофисных – $1,95 \pm 3,29$ vs $1,01 \pm 2,64$ ($p < 0,001$) и интернет-контактов – $11,02 \pm 15,28$ vs $0,06 \pm 0,31$ ($p < 0,001$), больше обсуждений в клинике – $1,84 \pm 4,20$ vs $1,28 \pm 2,92$ ($p < 0,03$), но меньше госпитализаций – $0,67 \pm 1,18$ vs $0,85 \pm 1,43$ ($p = 0,23$) при несущественно меньшей их продолжительности – $6,31 \pm 15,5$ vs $8,26 \pm 18,6$ сут. ($p = 0,27$). В итоге стоимость домашнего телемониторинга и традиционного контроля за больными с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами существенно не различалась.

Клинические исследования, представленные в научной сессии Hot Line IV «Myocardial infarction»

В соответствии с действующими Рекомендациями первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у больных ИМ↑ST ограничивается инфаркт-связанной артерией. В исследовании **CvLPRIT** (Results of the Complete versus Lesion only PRimary-PCI Trial) [20] таким пациентам после рандомизации проводили реваскуляризацию только инфаркт-связанной ($n=146$) или всех артерий с гемодинамически значимыми стенозами ($n=150$). Через 12 мес. суммарная частота смерти от любой причины, повторного ИМ, СН и реваскуляризации по поводу ишемии миокарда (первичная конечная точка) оказалась существенно ниже в группе полной реваскуляризации – $10,0\%$ vs $21,2\%$ ($p=0,009$). Также наблюдалась тенденция к снижению общей смертности – $1,3\%$ vs $4,1\%$ ($p=0,14$), частоты повторного ИМ – $1,3\%$ vs $2,7\%$ ($p=0,39$), СН – $2,7\%$ vs $6,2\%$ ($p=0,14$), повторного ЧКВ – $4,7\%$ vs $8,2\%$ ($p=0,20$) без увеличения риска инсульта, кровотечения или индуцированной контрастом нефропатии при проведении полной реваскуляризации.

В исследовании **ATLANTIC** (Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery) [21] сопоставлялись эффекты начала приема тикагрелора на догоспитальном (в машине скорой помощи) и стационарном (в лаборатории катетеризации) этапах лечения больных ИМ↑ST. После диагностики ИМ с длительностью симптомов > 30 мин, но < 6 ч и расчетным временем до начала ЧКВ < 120 мин в дополнение к стандартной терапии после рандомизации пациенты «догоспитальной» группы ($n=909$) начинали лечение тикагрелором в нагрузочной дозе 180 мг, затем однократно принимали плацебо в стационаре. Больные «внутригоспитальной» группы ($n=953$) получали плацебо в машине скорой помощи, затем 180 мг тикагрелора в стационаре, в среднем на 31 мин позже. Все пациенты в дальнейшем получали тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сут. Не отмечалось различий между «догоспитальной» и «внутригоспитальной» группами в частоте отсутствия снижения сегмента ST на $\geq 70\%$ – $86,8\%$ vs $87,6\%$ ($p=0,63$), кровотока в инфаркт-связанной артерии 3 степени по TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) – $82,6\%$ vs $83,1\%$ ($p=0,82$), суммы сердечно-сосудистых осложнений в первые 30 сут. – $4,5\%$ vs $4,4\%$ ($p=0,91$). Однако частота определенного тромбоза стента оказалась ниже в группе догоспитального начала терапии тикагрелором через 24 ч – 0% vs $0,8\%$ ($p=0,008$) и через 30 сут. – $0,2\%$ vs $1,2\%$ ($p=0,02$). Частота кровотечений и серьезных побочных эффектов в сопоставлявшихся группах существенно не различалась.

Выбор тактики лечения ИМ без подъема сегмента ST в рандомизированном исследовании **FAMOUS-NSTEMI** (Fractional Flow Reserve Versus Angiographically Guided Management to Optimise Outcomes in Unstable Coronary Syndromes) [22] проводили с учетом результатов оценки регионального резерва кровотока (РПК) ($n=176$) или первоначально без учета РПК, только по данным коронарографии ($n=174$). РПК $\leq 0,80$ являлся показанием для ЧКВ или коронарного шунтирования. Доля пациентов, для которых первоначально выбирали медикаментозная терапия, была выше в группе, в которой учитывали результаты определения РПК – $22,7\%$ vs $13,2\%$ ($p=0,022$). Учет РПК приводил к изменению тактики (медикаментозное лечение, ЧКВ или коронарное шунтирование) у $21,6\%$ пациентов. Через 12 мес. частота реваскуляризации оставалась ниже в группе выбора лечения под контролем РПК – $79,0\%$ vs $86,8\%$ ($p=0,054$). Не отмечалось статистически

значимых различий показателей здоровья и качества жизни между сопоставлявшимися группами.

В рандомизированное исследование **NOMI** (Nitric Oxide for inhalation to reduce reperfusion injury in acute st-elevation Myocardial Infarction) [23] включали больных ИМ \uparrow ST без симптомов СН в первые 2–12 ч от их начала. С целью уменьшения повреждения миокарда перед началом ЧКВ и 4 ч после наступления реперфузии проводилась (n=125) или не проводилась (n=125) масочная ингаляция оксида азота с кислородом. По данным магнитно-резонансной томографии через 48–72 ч после процедуры средний размер ИМ составлял 18% vs 19,4% от массы миокарда ЛЖ (p=0,44) у получавших и не получавших оксид азота, соответственно. Его позитивное влияние на объем некроза оказалось значительно выше в группе пациентов, не получавших инфузию нитроглицерина (n=132) по сравнению с получавшими этот препарат (n=93). В группе применения оксида азота через 4 мес. наблюдалось лучшее восстановление функции ЛЖ (p=0,048), отмечалась тенденция к снижению суммарной частоты смертельного исхода, рецидива ишемии миокарда, инсульта и повторной госпитализации (p=0,10).

Препарат TRO40303 оценивался в исследовании **MITOCARE** (Effect of Intravenous TRO40303 as an Adjunct to Primary PCI For Acute STEMI) [24] в отношении уменьшения реперфузионного повреждения у пациентов, перенесших реваскуляризацию при ИМ \uparrow ST. В пределах 6 ч от начала болевого синдрома пациенты получали внутривенно TRO40303 в дозе 6 мг/кг (n=83) или плацебо (n=80) перед началом первичного ЧКВ. В двух группах не отмечалось существенных различий динамики креатинкиназы и тропонина I. Также оказались сопоставимыми размер ИМ по результатам магнитно-резонансной томографии – 17% vs 15% от массы ЛЖ, ФВ ЛЖ в первый день – 46% vs 48%, и через 30 дней – 51,5% vs 52,2% в группах TRO40303 и плацебо, соответственно.

Клинические исследования, представленные на научной сессии Hot Line V «Coronary artery disease and atrial fibrillation»

Согласно результатам небольших, рандомизированных исследований периоперационная терапия статинами снижала вероятность развития ФП после операции на сердце, а также предотвращала повреждение миокарда и почек. В исследовании **STICS** (Statin Therapy In Cardiac Surgery) [25] за 8

сут. до и 5 сут. после плановой операции на сердце применяли розувастатин по 20 мг/сут. (n=960) или плацебо (n=962). Частота возникновения ФП составляла 21% vs 20% (p=0,72) в группах розувастатина и плацебо, соответственно. В сравнивавшихся группах не отмечалось достоверных различий уровней тропонина I в плазме (p=0,72), отражающих периоперационную травму миокарда, а также продолжительности госпитализации, кардиальных и цереброваскулярных осложнений в период госпитализации, функции ЛЖ по данным эхокардиографии, уровней креатинина в плазме.

У больных с ФП продолжительностью > 48 ч, подвергавшихся кардиоверсии, в исследовании **X-VerT** (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion) [26] сопоставляли ривароксабан (20 мг 1 раз в сут. или 15 мг при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) (n=1002) и варфарин в регулируемой дозе (n=502). При условии ранее проводившейся антикоагулянтной терапии или исключения тромбообразования в предсердиях по данным чреспищеводной эхокардиографии выполнялась ранняя (через 1–5 сут. после рандомизации), в остальных случаях – отсроченная (через 3–8 нед.) кардиоверсия. Суммарная частота инсульта, транзиторной ишемической атаки, периферической эмболии, ИМ и сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка эффективности) составляла 0,51% и 1,02% в группах ривароксабана и варфарина (относительный риск 0,50; 95% доверительный интервал 0,15–1,73). Большое кровотечение регистрировалось с частотой 0,6% и 0,8% при приеме ривароксабана или варфарина, соответственно (относительный риск 0,76, 95% доверительный интервал 0,21–2,67). Следовательно, ривароксабан – эффективная, безопасная и удобная альтернатива варфарину при кардиоверсии ФП.

В первые месяцы после катетерной абляции ФП часто отмечаются рецидивы аритмии, но отдаленные результаты назначения краткосрочной медикаментозной антиаритмической терапии изучены недостаточно. В исследовании **AMIO-CAT** (Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study) [27] после катетерной изоляции легочных вен, дополненной линейной абляцией, у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП применялись амиодарон (800 мг/сут. 2 нед., 400 мг/сут. в течение 3 и 4 нед., 200 мг/сут. с 5 по 8 нед.,

n=108) или плацебо (n=104). Документированные эпизоды ФП продолжительностью > 30 с в срок 4–6 мес. после аблации наблюдались у 39% и 48% пациентов в группах амиодарона и плацебо, соответственно (p=0,18). При этом в первые 3 мес. после аблации у получавших амиодарон отмечались достоверно более низкая частота рецидивов ФП – 34% vs 53% (p=0,006), аритмий, потребовавших госпитализации (p=0,006), и кардиоверсии (p=0,0004). Несмотря на развивавшиеся побочные эффекты амиодарона, благодаря антиаритмическому действию, он в итоге не снижал показатель качества жизни больных (опросник SF-36).

Эффект длительной, высокоинтенсивной терапии статинами на коронарный атеросклероз у больных ИМ↑ST оставался неизвестным. В исследовании **IBIS4** (Integrated Biomarkers and Imaging Study-4) [28] у 103 таких больных оценивали влияние розувастатина в дозе до 40 мг/сут. на размер и фенотип бляшек в двух неинфаркт-связанных эпикардиальных артериях по данным внутрисосудистого, в т.ч. радиочастотного, ультразвукового исследования. Через 13 мес. уровень липопротеинов низкой плотности снижался с 3,29 до 1,89 ммоль/л (p<0,001), липопротеидов высокой плотности – повышался с 1,10 до 1,20 ммоль/л (p<0,001), объем бляшки уменьшался на 0,9% (p=0,007). Доля пациентов с регрессией бляшки, по меньшей мере, в одной артерии, составляла 74%. Существенно не изменялись объем некротического ядра бляшки (-0,05%; p=0,93) и количество радиочастотных ультразвуковых срезов, выявлявших тонкую покрышку бляшки (p=0,15).

Туберкулезный перикардит связан с высокой заболеваемостью и смертностью, даже на фоне противотуберкулезной терапии. В исследовании **IMPI** (Investigation of the Management of Pericarditis) [29], используя 2×2-факторный дизайн, оценивали воздействие вспомогательной 6-недельной терапии преднизолоном (начальная доза 120 мг/сут. со снижением до 5 мг/сут.) и иммунотерапии *Mycobacterium indicus pranii* (5 инъекций в течение 3 мес.) у 1400 больных туберкулезным перикардитом. У двух третей участников работы выявляли вирус иммунодефицита человека. Частота первичной конечной точки (смерть, тампонада перикарда или стенозирующий перикардит) существенно не различалась у пациентов, принимавших преднизолон или плацебо – 23,8% vs 24,5% (p=0,66), а также у получавших иммунотерапию или плацебо – 25,0% vs 24,3% (p=0,81). Преднизолон, по сравнению с плацебо, значительно снижал забо-

леваемость констриктивным перикардитом – 4,4% vs 7,8% (p=0,009). Как лечение преднизолоном, так и иммунотерапия по сравнению с плацебо значительно увеличивали заболеваемость раком – 1,8% vs 0,6% (p=0,03) и 1,8% vs 0,5% (p=0,03), соответственно, что объясняли влиянием ВИЧ-инфекции.

Следующий Конгресс Европейского общества кардиологов состоится 29 августа – 2 сентября 2015 г. в Лондоне (Великобритания).

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
2. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the neural cardiac therapy for heart failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2014. [Epub ahead of print].
3. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2014. [Epub ahead of print].
4. CONFIRM HF – Iron deficient heart failure patients see improvement with intravenous supplementation [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-one-confirm.aspx>.
5. POPE 2 – Another anti-Inflammatory fails to reduce post-surgical fluid around the heart [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-one-pope-2.aspx>.
6. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1016.
7. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1006.
8. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:1091.
9. ODYSSEY COMBO II – Investigational agent outshines ezetimibe for lowering cholesterol [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-two-odyssey-combo-2.aspx>.
10. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not

- Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy (ODYSSEY FH II) [Internet]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01623115>.
11. Study of Alirocumab (REGN727/ SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy) (Odyssey FH II) [Internet]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01709500>.
 12. Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients: first results from the ODYSSEY LONG TERM study in 2,341 patients [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2014/congress-reports/Pages/707-4-Hotline3-ODYSSEY-Long-term.aspx#.VHJOWmeVEVc>.
 13. Ogawa H., Matsui K., Saito Y. et al. Differences between rosuvastatin and atorvastatin in lipid-lowering action and effect on glucose metabolism in Japanese hypercholesterolemic patients with concurrent diabetes. *Circ J*. 2014;78:2512.
 14. Pilgrim T, Heg D, Roffi M, et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Aug. [Epub ahead of print].
 15. Autonomic regulation therapy for the improvement of left ventricular function and heart failure symptoms: The ANTHEM-HF Study [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2014/congress-reports/Pages/708-2-Hotline4-ANTHEM-HF.aspx#.VHJdr2eVEVc>.
 16. Biventricular pacing disappoints in BIOPACE trial [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-three-biopace.aspx>.
 17. SEPTAL CRT - Study finds alternative lead position is safe in cardiac resynchronisation therapy [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-three-septal-crt.aspx>.
 18. STAR AF 2 - In Ablation for Persistent Atrial Fibrillation, "Less May be More" [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-three-star-af-2.aspx>.
 19. EUROECO - ICD Home Monitoring: Cost Compares, but Reimbursement Lags [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-three-euroeco.aspx>.
 20. CvL PRIT - Complete Revascularisation Improves Outcome in Heart Attack Patients [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-four-cvlprit.aspx>.
 21. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016.
 22. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2014 Sep. [Epub ahead of print].
 23. NOMI - Nitric oxide inhalation in heart attack patients sends mixed messages, but may offer benefit [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-four-nomi.aspx>.
 24. Atar D, Arheden H, Berdeaux A, et al. Effect of intravenous TRO40303 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: MITOCARE study results. *Eur Heart J*. 2014 Sep. [Epub ahead of print].
 25. STICS - Short-term peri-operative statin treatment does not reduce complications after cardiac surgery [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc14-barcelona/Pages/hotline-five-stics.aspx>.
 26. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014 Sep. [Epub ahead of print].
 27. Darkner S, Chen X, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J*. 2014 Sep. [Epub ahead of print].
 28. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J* 2014 Sep. [Epub ahead of print].
 29. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121.



Факторы, влияющие на повышение уровня фолликулостимулирующего гормона у женщин с сердечно-сосудистой патологией

Исаева А.С.*, Высоцкая Е.В., Страшненко А.Н., Бондарь Т.Н.

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук
Украины», проспект Постышева 2а, Харьков, 61039, Украина,

Авторы:

Исаева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом комплексного снижения риска хронических неинфекционных заболеваний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины»

Бондарь Татьяна Николаевна кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологических и биохимических методов исследования с иммуногистохимией ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины»

Высоцкая Елена Владимировна, кандидат технических наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, Харьковский национальный университет радиоэлектроники; научный сотрудник ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины»

Страшненко Анна Николаевна, кандидат технических наук, Харьковский национальный университет радиоэлектроники; младший научный сотрудник ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины»

Резюме

В ряде научных работ было показано, что повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 25 МЕ/л является маркером репродуктивного старения женщины.

Цель

Изучить влияние факторов сердечно-сосудистого риска на вероятность повышения ФСГ > 25 МЕ/л.

Материал и методы

Исследование проведено с участием 160 пациенток; медиана возраста составила 52 [45–59] года. Всем пациенткам определяли содержание половых гормонов: ФСГ, пролактин, эстрадиола, тестостерона, прогестерона, и альдостерона в сыворотке иммуноферментным методом. Среди включенных в исследование пациенток гипертоническая болезнь была выявлена у 105 (65,6%); инфаркт миокарда в анамнезе – у 38 (23,7%); сердечная недостаточность – у 101 (63,1%); курение – у 35 (21,9%) обследованных. Для статистической обработки результатов использовали компьютерную программу SPSS 21 для Windows XP. Для прогнозирования вероятности повышения ФСГ > 25 МЕ/л под влиянием различных параметров был использован метод бинарной логистической регрессии.

Результаты

Был выявлен ряд факторов, которые достоверно влияют на риск повышения уровня ФСГ > 25 МЕ/л, разработан математический метод прогнозирования повышения ФСГ > 25 МЕ/л. Статистически значимое влияние на вероятность повышения ФСГ > 25 МЕ/л оказывали возраст пациентки, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета, уровни холестерина, эстрадиола и пролактина, а также терапия статинами. Модель имела статистическую значимость, величина R-квадрата Нейджелкерка составляет 0,704.

Заключение

Разработанный математический метод является целесообразным для прогнозирования наступления репродуктивного старения и развития средне временных и поздних осложнений климактерия.

Ключевые слова

климактерий, перименопауза, сердечно-сосудистый риск, фолликулостимулирующий гормон.

Factors affecting the increase of follicle-stimulating hormone in women with cardiovascular pathology

Isayeva A.S., Vysotskaya Ye.V., Strashnenko A.N., Bondar T.N.

Authors:

Anna S. Isayeva, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Comprehensive Risk Reduction of Chronic Non-Communicable Diseases, the National Institute of General Practice named after Maloy L.T. of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Tatyana N. Bondar, Candidate of Biological Sciences, Senior Scientist at the Laboratory of Immunological and Biochemical Research Methods with Immunohistochemistry, the National Institute of General Practice named after Maloy L.T. of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Yelena V. Vysotskaya, Candidate of Technical Sciences, Professor at the Biomedical Engineering Department, Kharkov National University of Radioelectronics; Scientist at the National Institute of General Practice named after Maloy L.T. of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Anna N. Strashnenko, Candidate of Technical Sciences, Kharkov National University of Radioelectronics; Junior Scientist at the National Institute of General Practice named after Maloy L.T. of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Summary

A number of scientific studies have shown that elevated levels of follicle-stimulating hormone (FSH) greater than 25 IU/L act as a marker of women's reproductive age. In this article we show the influence of cardiovascular risk factors on the likelihood of increasing the FSH above 25 IU/L. The study was conducted with 160 women with an average age of 52 years (SD 45–59). All patients had the content of sex hormones determined (FSH, prolactin, estradiol, testosterone, and progesterone) and serum aldosterone by enzyme immunoassay. Among the patients included in this study, hypertension was detected in 105 patients (65.6%); history of myocardial infarction – in 38 (23.7%); heart failure – in 101 (63.1%); smoking – in 35 (21.9%). SPSS 21, a computer program for Windows XP, was used for statistical analysis of results. To predict the likelihood of increasing the FSH to more than 25 IU/L under the influence of various parameters, the method of binary logistic regression was used. A number of factors that significantly affect the risk of increasing the FSH levels greater than 25 IU/L were identified, and the mathematical method for predicting an increase in FSH more than 25 IU/L was developed. A statistically significant effect on the potential of increasing the FSH more than 25 IU/L was exerted by patient's age; presence of hypertension and diabetes; cholesterol, estradiol, and prolactin levels, and statin therapy. The model was statistically significant; the value of Nagelkerke's R squared was 0.704. This was appropriate for predicting the onset of reproductive aging and the development of intermediate and late complications of menopause.

Keywords

Menopause, perimenopause, cardiovascular risk, follicle-stimulating hormone

Список сокращений

ГБ – гипертоническая болезнь
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛВП – липопротеины высокой плотности
 ЛНП – липопротеины низкой плотности
 ОХС – общий холестерин
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ – триглицериды

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФК – функциональный класс
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 EPAT – Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial
 NYHA – New-York Heart Association
 SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation
 STRAW 10+ – Stages of Reproductive Aging Workshop
 SWAN – Study of the women health across the Nationals

Введение

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) является одним из ранних маркеров репродуктивного старения женщины. Повышение уровня ФСГ в крови отмечается за несколько лет до нарушения менструальной функции и снижения содержания эстрадиола [1]. Ряд публикаций демонстрирует связь между уровнем ФСГ и различными факторами сердечно-сосудистого риска. У женщин с сохраненной менструальной функцией более высокий уровень ФСГ ассоциирован с формированием неблагоприятного профиля липидов. У пациенток с уровнем ФСГ > 7 МЕ/л на 3 день менструального цикла уровни общего холестерина (ОХС) и холестерина (ХС) липопротеи-

теинов низкой плотности (ХСЛНП) были достоверно выше, чем у пациенток с ФСГ < 7 МЕ/л. Следует отметить, что в данной работе уровень эстрадиола у пациенток с различным ФСГ достоверно не отличался [2]. Выявлена положительная связь между содержанием ФСГ и толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) у пациенток в перименопаузе, при этом не было установлено связей между ТКИМ и уровнями эстрадиола и тестостерона [3]. В этой же работе была выявлена положительная связь между уровнем ФСГ и НОМА-индексом, которая не была подтверждена для эстрадиола и тестостерона. Взаимосвязь между уровнем ФСГ и диаметром адвентиции была найдена в достаточно крупном

исследовании SWAN, которая сохранялась также после нормирования данных по уровню эстрадиола [4]. В исследовании показан рост НОМА-индекса с увеличением ФСГ, хотя авторы связывают нарушение толерантности к глюкозе с тяжестью симптомов климактерия [5].

Таким образом, изменение ФСГ в ходе естественной менопаузы связано с различными факторами кардиоваскулярного риска. Следует учитывать, что и естественная менопауза, и повышение атерогенных фракций ХС, и развитие сахарного диабета (СД) являются процессами, связанными с возрастом. Возможно, естественная менопауза является не только фактором риска сердечно-сосудистой патологии, но и наличие сердечно-сосудистой патологии способствует репродуктивному старению женщины.

Целью настоящей работы было изучить факторы сердечно-сосудистого риска у пациенток в перименопаузе и выделить среди них те, которые оказывают наиболее значимое влияние на риск повышения уровня ФСГ.

Материал и методы

Было проведено поперечное исследование, в котором приняли участие 160 пациенток, находящихся в периоде перименопаузы. Все женщины были обследованы гинекологом для исключения заболеваний половой сферы и подтверждения природы естественной перименопаузы.

В исследование не включали пациенток с острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов (ФК) согласно классификации NYHA, тяжелой артериальной гипертензией (артериальное давление $\geq 180/110$ мм рт. ст.), нарушениями гормон-продуцирующей функции щитовидной железы, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до 1 года, длительностью менопаузы > 5 лет, хирургической менопаузой. Для верификации ишемической болезни сердца использовали данные нагрузочных тестов, коронароангиографии или наличие в анамнезе инфаркта миокарда с зубцом Q.

Стандартное для всех пациенток обследование включало: физикальное обследование, общее клиническое исследование крови и мочи, ультразвуковое исследование сердца, электрокардиографию. Для оценки липидного обмена определяли ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ). Все биохимические

исследования проводились в лаборатории биохимических и иммуноферментных методов исследования с иммуногистохимией Национального института терапии имени Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук (НАМИ) Украины.

Всем пациенткам определяли содержание ФСГ в сыворотке иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био», РФ. Для определения прогестерона использовали реагенты «ПРОГЕСТЕРОН-ИФА» производства ООО «ХЕМА», пролактина – «ПРОЛАКТИН-ИФА» производства ООО «ХЕМА», РФ, тестостерона – «ТЕСТОСТЕРОН-ИФА» производства ООО «ХЕМА», РФ. Эстрадиол определяли с помощью набора «Estradiol ELISA» производства DRG Instruments GmbH (Германия). Содержание альдостерона в плазме крови определяли с помощью набора реактивов «Aldosteron ELISA» производства DRG International Inc. (США).

Для выполнения анализа использовали полуавтоматический иммуноферментный анализатор «Immunochem-2100», 2012 г., № 501322057FSE.

Протокол исследования был одобрен локальной этической комиссией Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины.

Пациентки, включенные в исследование, были разделены на две группы: в группе I – у пациенток (n=76) уровень ФСГ < 25 МЕ/л, в группе II (n=84) – уровень ФСГ > 25 МЕ/л. Этот уровень ФСГ был выбран в соответствии с классификацией периодов менопаузального перехода STRAW 10+ [1].

Для статистической обработки результатов исследования использовали компьютерную программу SPSS 21 для Windows XP. Применяли методы описательной статистики, U-критерий Манна-Уитни, метод логистической регрессии. Проверка на нормальность проводилась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Для прогнозирования вероятности повышения ФСГ > 25 МЕ/л под влиянием различных параметров был использован метод бинарной логистической регрессии.

Помимо произведенного отбора факторных признаков, проводилось их редуцирование, направленное на повышение качества статистической модели и способствующее более понятной интерпретации полученных результатов и возможностей ее использования. На втором этапе выполняли тестирование созданной модели с позиций ее статистической значимости, рассматривали возможности практического использования результатов проведенной работы.

Результаты и обсуждение

Пациентки группы I были достоверно моложе, чем пациентки группы II ($p=0,03$). Не было выявлено достоверных различий между группами по таким показателям как возраст наступления менопаузы, уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и индекс массы тела (ИМТ) (таблица 1).

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в таблице 2. В группе II (ФСГ > 25 МЕ/л) было достоверно меньше пациенток с СД 2 типа. Также в группе II достоверно большее количество пациенток испытывали приливы – 10–20 раз в сут. При этом группы достоверно не отличались по количеству пациенток с приливами < 10 раз в сут. и > 20 раз в сут. В группе II также достоверное большее количество пациенток перенесли 2 прерывания беременности. Группы досто-

Таблица 1

Характеристика пациенток в зависимости от уровня ФСГ в группах

Показатели	Группа I ФСГ<25 (n=76)	Группа II ФСГ?25 (n=84)	U-критерий Манна-Уитни
Возраст, годы	49 [45,00–52,00]	55,00 [49,00–59,00]	399,5 ($p=0,03$)
ИМТ, кг/м ²	28 [24,00–32,00]	28,00 [26,00–31,65]	617,0 ($p=0,54$)
Возраст наступления менопаузы, годы	49 [45,00–51,00]	50,00 [49,00–53,00]	86,5 ($p=0,19$)
САД, мм рт. ст.	125 [110,00–150,00]	130,00 [110,00–140,00]	645,0 ($p=0,76$)
ДАД, мм рт. ст.	80 [71,25–90,00]	80,00 [70,00–90,00]	618,0 ($p=0,54$)
ЧСС, удары в мин.	74,50 [65,50–83,00]	71,00 [65,00–80,50]	641,0 ($p=0,73$)
ФВ ЛЖ, %	61,50 [55,25–66,00]	63,00 [59,00–66,00]	582,0 ($p=0,32$)

Таблица 2

Клиническая характеристика пациенток, в зависимости от уровня ФСГ

Показатели	Группа I ФСГ<25 (n=76)	Группа II ФСГ>25 (n=84)	χ^2 , p
Гипертоническая болезнь (ГБ)	51 (67,1%)	54 (64,3%)	0,14 ($p=0,710$)
Инфаркт миокарда в анамнезе	17 (22,4 %)	21 (25,0%)	0,50 ($p=0,480$)
Сердечная недостаточность I ФК	15 (19,7 %)	18 (21,4 %)	0,07 ($p=0,790$)
Сердечная недостаточность II ФК	26 (34,2 %)	30 (35,7 %)	0,04 ($p=0,840$)
Сердечная недостаточность III ФК	7 (9,2 %)	5 (5,9%)	0,61 ($p=0,430$)
Стенокардия напряжения II ФК	17 (22,4 %)	17 (20,2 %)	0,11 ($p=0,740$)
Стенокардия напряжения III ФК	4 (5,3 %)	5 (5,9 %)	0,04 ($p=0,850$)
ССЗ*	51 (67,1%)	60 (71,4 %)	0,35 ($p=0,550$)
Реваскуляризация	14 (16,3 %)	11 (13,1 %)	0,86 ($p=0,350$)
Менопауза	24 (31,6 %)	60 (71,4 %)	25,41 ($p=0,003$)
Курение	20 (26,3 %)	15 (17,9%)	1,67 ($p=0,200$)
СД	15 (19,7 %)	5 (5,9 %)	6,93 ($p=0,009$)
Приливы: < 10 в сут.	31 (40,8 %)	26 (30,9 %)	1,68 ($p=0,190$)
10–20 в сут.	13 (17,1 %)	32 (38,1 %)	8,70 ($p=0,003$)
> 20 приливов в сут.	8 (10,5 %)	13 (15,5 %)	0,86 ($p=0,350$)
Роды 1	40 (52,6 %)	48 (57,1 %)	0,33 ($p=0,570$)
2	28 (36,8 %)	28 (33,3%)	0,22 ($p=0,640$)
3	2 (2,6 %)	2 (2,4 %)	0,24 ($p=0,620$)
Аборты 1	23 (30,6 %)	18 (21,4 %)	1,63 ($p=0,200$)
2	7 (9,21 %)	17 (20,2 %)	7,85 ($p=0,005$)
> 3	8 (10,5 %)	6 (11,9 %)	0,24 ($p=0,600$)
Миома	20 (26,3 %)	33 (39,3 %)	3,03 ($p=0,082$)
Терапия ИАПФ	47 (61,8%)	48 (57,1%)	0,71 ($p=0,210$)
Терапия блокаторами β -адренергических рецепторов	27 (35,5%)	23 (27,4%)	0,21 ($p=0,141$)
Терапия статинами	54 (71,1%)	51 (60,7%)	0,51 ($p=0,133$)
Терапия аспирином	22 (28,9%)	29 (34,5%)	0,40 ($p=0,641$)
Терапия антагонистами кальциевых каналов	17 (22,4)	13 (15,5%)	0,21 ($p=0,551$)

Примечание: * – ССЗ (ГБ + ишемическая болезнь сердца + сердечная недостаточность).

верно не отличались по количеству пациенток с 1 аборт, а также ≥ 3 абортами в анамнезе.

Уровни ХС и его фракций достоверно не отличались в исследуемых группах. При сравнении гормонального статуса в группах достоверно отличался уровень эстрадиола и прогестерона (таблица 3).

Для выявления предикторов, которые могут оказывать потенциальное влияние на риск изменения уровня ФСГ использовали следующие факторы: возраст, изменение характера менструации, ГБ, наличие сердечной недостаточности, ФК сердечной недостаточности, наличие стенокардии, ФК стенокардии, наличие ССЗ – ГБ + ишемическая болезнь сердца + сердечная недостаточность, курение, реваскуляризация сердца в анамнезе, СД 2 типа, уровни САД и ДАД, ЧСС, ИМТ, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, показатели липидного обмена – ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, шкала SCORE, ФВ ЛЖ, наличие гипертрофии миокарда ЛЖ, уровни половых гормонов крови – пролактина, эстрадиола, тестостерона, уровень альдостерона крови, терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторами β -адренергических рецепторов, статинами, антагонистами кальция, аспирином. Все показатели были закодированы, и поставлены соответственно 32-мерному вектору, который учитывает отсутствие, наличие, направленность и величину каждого показателя.

При оценке уравнений регрессии был использован метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Итогом стало построение регрессионной функции, в нее вошли 7 показателей:

X_1 – возраст; X_2 – наличие артериальной гипертензии; X_3 – наличие СД; X_4 – терапия статинами; X_5 – повышение ОХС $> 5,2$ ммоль/л; X_6 – уровень эстрадиола < 11 и > 65 пг/мл; X_7 – уровень пролактина.

С учетом рассмотренных показателей составили уравнение логистической регрессии, по которому определяется вероятность повышения уровня ФСГ > 25 МЕ/л.,

$$\hat{P} = \left[\frac{1}{1 + \exp^{-(0,314 \cdot X_1 - 3,867 \cdot X_2 - 2,986 \cdot X_3 - 1,534 \cdot X_4 + 1,989 \cdot X_5 - 4,847 \cdot X_6 + 2,460 \cdot X_7 - 3,877)}} \right]$$

где \hat{P} – вероятность того, что ФСГ превысит 25 МЕ/л; остальные обозначения показателей см. выше.

Модель в целом и отдельные ее коэффициенты статистически значимы, величина R-квадрата Нейджелкерка составляет 0,704. Высокое качество модели подтверждается расчетным значением χ^2 ($\chi^2 = 55,051$) и почти нулевой вероятностью ($p=0,001$).

При оценке имеющихся печатных работ, было найдено не так много исследований, посвященных влиянию ССЗ на показатели, отражающие репродуктивное старение женщины. В небольшом польском исследовании [6] выявили более высокие уровни ФСГ у пациенток с артериальной гипертензией, хотя эти различия и не были достоверно значимыми. Исследование было проведено с участием молодых пациенток, перенесших инфаркт миокарда. В представленной работе уровень ФСГ был несколько ниже у пациенток, перенесших инфаркт миокарда, чем в группе здоровых женщин. Но выявленные различия не имели статистической

Таблица 3

Показатели липидного обмена, половых гормонов и альдостерона в зависимости от уровня ФСГ

Показатели	Группа I ФСГ < 25 (n=76)	Группа II ФСГ > 25 (n=84)	U-критерий Манна-Уитни
ОХС, ммоль/л	4,96 [4,49–5,69]	5,33 [4,52–5,91]	627,00 2508,00 (p=0,394)
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,90–1,56]	1,36 [1,03–1,75]	2322,00 (p=0,117)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,15 [2,35–3,65]	3,16 [2,47–3,60]	2696,00 (p=0,896)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,28 [1,12–1,49]	1,23 [1,03–1,52]	2510,00 (p=0,398)
Пролактин, нмоль/л	240,88 [161,10–350,80]	205,08 [161,37–256,58]	2256,00 (p=0,069)
Тестостерон, нмоль/л	0,45 [0,32–0,88]	0,48 [0,34–0,63]	2712,00 (p=0,945)
Прогестерон, нмоль/л	3,50 [2,46–5,61]	3,45 [2,62–4,11]	2228,00 (p=0,054)
Эстрадиол, пг/мл	103,05 [48,67–175,63]	38,87 [31,26–57,37]	1208,00 (p=0,0001)
Альдостерон	291,87 [241,22–326,60]	292,78 [245,87–356,07]	2518,00 (p=0,415)

значимости [6]. В исследовании [7] были выявлены более низкие значения ФСГ у женщин, страдающих СД 2 типа [7]. Одним из возможных объяснений низких значений ФСГ у пациенток с СД является относительно более высокий уровень эстрогенов у таких пациенток. Косвенным подтверждением относительной гиперэстрогении у пациенток с СД является более частое развитие гиперпластических эстроген-зависимых процессов [8–12]. Практически отсутствуют в литературе публикации о влиянии уровня артериального давления на содержание ФСГ. Ряд авторов демонстрируют связь между уровнем половых гормонов, менопаузой и повышением АД [13–15]. В то же время в одном из наиболее крупных исследований SWAN, посвященном изучению влияния гормональных изменений в ходе менопаузы на сердечно-сосудистый риск, повышение АД не было расценено как изменение, связанное с изменением гормонального статуса. Рост АД авторами был классифицирован как влияние хронологического старения [16].

Особое место занимает такой фактор, как терапия статинами. Указаний в литературе на способность статинов влиять на возраст наступления менопаузы нет. Известно, что статины снижают уровень ОХС, являющегося предшественником половых стероидов. В то же время метаболизм как симвастатина и аторвастатина, так и эстрадиола связаны с цитхромом P450, и все они конкурируют за него. Теоретически уровень эстрадиола может возрастать у пациенток, получающих терапию этими статинами. В то же время, в исследовании EPAT показано, что при терапии статинами и экзогенными половыми стероидами, уровень эстрадиола плазмы существенно не изменялся [17]. Следует отметить, что большая часть пациенток в этом исследовании получали правастатин. В небольшом экспериментальном исследовании, проведенном на животных, было показано, что статины могут уменьшать количество приливов. Авторы связывают этот эффект с влиянием на систему оксида азота, а не взаимодействием с гормонами [18]. Не отмечено также значимого влияния симвастатина на уровень эстрадиола и эстрогена у пациенток с раком груди [19]. Вероятно, выявленное в настоящем исследовании влияние статинов на риск повышения ФСГ, не связано с уровнем эстрадиола. Некоторое подтверждение полученных данных имеют работы, в которых изучали влияние терапии симвастатином на эффективность терапии экзогенным хорионическим гонадотропином у пациенток с по-

ликистозными яичниками [20]. Было получено, что у пациенток, принимавших симвастатин в течение 8 нед., отмечались более высокие уровни созревания ооцитов, фертилизации и наступления беременности [20].

В представленной работе также отмечено влияние уровня пролактина на риск повышения ФСГ. Установлено, что пролактин снижается, как правило, на втором году после менопаузы [21]. При этом изменения пролактина не зависели от приема экзогенных половых стероидов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Заключение

Таким образом, был выявлен ряд факторов, которые могут влиять на риск повышения уровня ФСГ >25 МЕ/л. Из всех оцениваемых факторов наиболее статистически значимое влияние на вероятность повышения ФСГ > 25 МЕ/л оказывали возраст, наличие артериальной гипертензии и СД, уровни ХС, эстрадиола и пролактина, а также терапия статинами. Представленный метод расчета риска повышения ФСГ может быть использован для прогнозирования наступления репродуктивного старения и развития средне- и позднеременных осложнений менопаузы.

Литература

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–95.
2. Chu MC, Rath KM, Huie J, et al. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum. Reprod*. 2003; 18 (8): 1570.
3. Celestino Catão Da Silva D, Nogueira De Almeida Vasconcelos A, Cleto Maria Cerqueira J, et al. Endogenous sex hormones are not associated with subclinical atherosclerosis in menopausal women. *Minerva Ginecol*. 2013;65 (3):297–302.
4. Khoudary SR El, Wildman RP, Matthews K, et al. Endogenous Sex Hormones Impact the Progression of Subclinical Atherosclerosis in Women during the Menopausal Transition. *Atherosclerosis*. 2012;225(1):180–6.
5. Thurston RC, Khoudary SRE, Sutton-Tyrrell K, et al. Vasomotor Symptoms and Insulin Resistance in the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97 (10):3487–94.
6. Ablewska U, Jankowski K, Rzewuska E, et al. A levels of endogenous gonadal hormones and their relationship with selected coronary artery disease risk factors among young

- women post myocardial infarction. *Acta Biochim Pol.* 2011;58(3):385–9.
7. Hussein Z, Al-Qaisi J. Effect of Diabetes mellitus Type 2 on Pituitary Gland Hormones (FSH, LH) in Men and Women in Iraq. *J Al-Nahrain University.* 2012;15(3):57–79.
 8. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer.* 2011;105(5):709–22.
 9. Shafiee MN, Khan G, Ariffin R, et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help? *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):248–53.
 10. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50(7):1365–74.
 11. James RE, Lukanova A, Dossus L, et al. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and – negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prevention Research.* 2011;4(10):1626–35.
 12. Allen NE, Key TJ, Dossus L, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocrine-Related Cancer.* 2008;15(2):485–97.
 13. Apikoglu M, Bulucu F, Demirbas S, et al. The relationship between microalbuminuria, left ventricular hypertrophy, retinopathy, and sex hormone status in newly diagnosed hypertensive women. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(5):325–9.
 14. Abramson BL, Melvin RG. Cardiovascular Risk in Women: Focus on Hypertension. *Can J Cardiol.* 2014;30(5):553–9.
 15. Dosi R, Bhatt N, Shah P, et al. Cardiovascular disease and menopause. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(2):62–4.
 16. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2367–73.
 17. Peck A, Chaikittisilpa S, Mirzaei R, et al. Effect of statins on estrogen and androgen levels in postmenopausal women treated with estradiol. *Climacteric.* 2011;14(1):49–53.
 18. Shuto H, Tominaga K, Yamauchi A, et al. The statins fluvastatin and pravastatin exert anti-flushing effects by improving vasomotor dysfunction through nitric oxide-mediated mechanisms in ovariectomized animals. *Eur J Pharmacol.* 2011;651(1–3):234–9.
 19. Bao T, Blackford AL, Stearns V. Effect of simvastatin on the pharmacokinetics of anastrozole. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):709–11.
 20. Rashidi B, Abediasl J, Tehraninejad E, et al. Simvastatin effects on androgens, inflammatory mediators, and endogenous pituitary gonadotropins among patients with PCOS undergoing IVF: results from a prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Investig Med.* 2011;59(6):912–6.
 21. Balint-peric LA, Prelevic GM. Changes in prolactin levels with the menopause: The effects of estrogen/androgen and calcitonin treatment. *Gynecological Endocrinology.* 1997;11(4):275–80.



Нарушение работы бивентрикулярного имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора при радиочастотном воздействии в ходе аблации источника желудочковой тахикардии у пациента с искусственным контролем сердечного ритма

Güler E.*, Kızılırmak F., Güler G. B., Kılıçaslan F.

Кардиологическое отделение медицинского факультета Университета Медипол (Medipol University),
Стамбул, Турция

Авторы:

Ekrem Güler, Кардиологическое отделение медицинского факультета Университета Медипол (Medipol University), Стамбул, Турция

Filiz Kızılırmak, Кардиологическое отделение медицинского факультета Университета Медипол (Medipol University), Стамбул, Турция

Gamze Babur Güler, Кардиологическое отделение медицинского факультета Университета Медипол (Medipol University), Стамбул, Турция

Fethi Kılıçaslan, Кардиологическое отделение медицинского факультета Университета Медипол (Medipol University), Стамбул, Турция

Резюме

Электромагнитные приборы могут создавать помехи для работы кардиологических имплантируемых электронных устройств как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. В то же время все чаще для лечения аритмии применяется радиочастотная абляция миокарда, и возникновение электромагнитных помех в ходе этой процедуры является серьезной проблемой для пациентов, сердечный ритм которых находится под контролем имплантируемых устройств.

Ключевые слова

электромагнитные помехи, желудочковая тахикардия, абляция.

Interference of biventricular ICD with radiofrequency application during ventricular tachycardia ablation in a pacemaker-dependent patient

Güler E.*, Kızılırmak F., Güler G. B., Kılıçaslan F.

Authors:

Ekrem Güler, MD, Cardiology Department, School of Medicine, Medipol University, Istanbul, Turkey

Filiz Kızılırmak, MD, Cardiology Department, School of Medicine, Medipol University, Istanbul, Turkey

Gamze Babur Güler, MD, Cardiology Department, School of Medicine, Medipol University, Istanbul, Turkey

Fethi Kılıçaslan, MD, Cardiology Department, School of Medicine, Medipol University, Istanbul, Turkey

Summary

Electromagnetic devices may interfere with cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) in the hospital and outside. Ablation for the cardiac arrhythmia is increasing, and interference is a serious matter for the pacemaker-dependent patients during ablation procedure.

Keywords

Electromagnetic interference, ventricular tachycardia, ablation

Сокращения:

АВ – атриовентрикулярная

БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

ЖТ – желудочковая тахикардия

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ЛЖ – левый желудочек

РЧ – радиочастотный

РЧА – радиочастотная абляция

ЭМП – электромагнитные помехи

Введение

Как правило, отрицательное воздействие на работу кардиологических имплантируемых электронных устройств (кардиостимуляторов и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД)) оказывается в условиях стационара. Длительное подавление стимулирующего воздействия этих приборов может вызвать серьезные осложнения у пациентов, сердечный ритм которых находится под контролем имплантируемых устройств. Вниманию представляется случай нарушения работы бивентрикулярного ИКД под влиянием электромагнитных помех, возникших при радиочастотном (РЧ) воздействии в ходе абляции (РЧА) источника желудочковой тахикардии (ЖТ) у пациента с имплантируемым устройством, контролирующим сердечный ритм.

Клинический случай

Мужчина 57 лет поступил в стационар с жалобами на сердцебиение. Восемь лет назад он перенес аортокоронарное шунтирование. Бивентрикулярный ИКД был имплантирован ему год назад с целью лечения застойной сердечной недостаточности и атриовентрикулярной (АВ) блокады. Электрокардиография, выполненная во время

приступа сердцебиения, позволила диагностировать мономорфную ЖТ. У пациента было несколько эпизодов ЖТ, для купирования которых потребовался разряд ИКД, несмотря на постоянный прием амиодарона и β -адреноблокаторов. Он поступил в лабораторию электрофизиологии сердца для выполнения РЧА источника ЖТ. После премедикации пациенту был проведен РЧА катетер в левый желудочек (ЛЖ). Результаты исходных внутрисердечных измерений оставались в пределах нормы. При помощи системы эндокардиального картирования CARTO была создана трехмерная компьютерная анатомическая модель ЛЖ. Далее путем запрограммированной стимуляции желудочков была вызвана ЖТ, имевшая морфологию блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с отклонением электрической оси сердца вниз. При этой ЖТ наиболее ранняя активность регистрировалась рядом с пучком Гиса со стороны выводящего тракта ЛЖ. Была успешно проведена абляция источника ЖТ. Вторая индуцированная ЖТ имела морфологию блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) с отклонением электрической оси сердца вверх. Поскольку эта ЖТ была непродолжительной, проведение картирования оказалось невозможным. Впоследствии была индуцирована другая ЖТ с морфологией

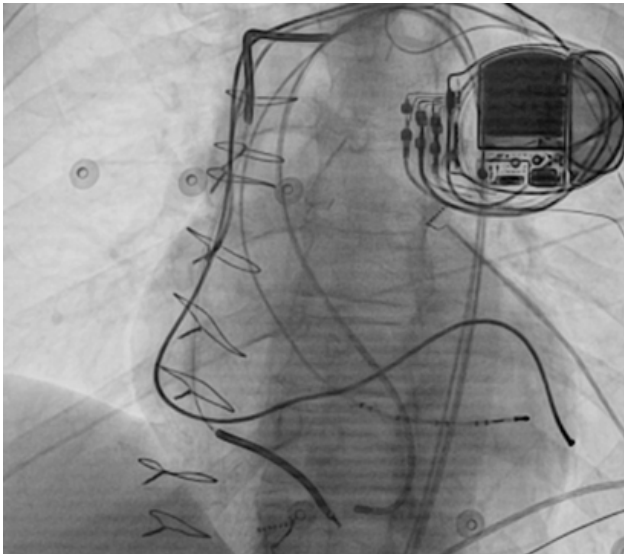


Рис. 1. В ходе РЧА электрод дефибриллятора находился в непосредственной близости от РЧ катетера.

БПНПГ. Имевшая место при этой ЖТ крайне высокая частота сердечных сокращений, приведшая к резкому падению гемодинамических показателей, потребовала проведение кардиоверсии. В связи с тем, что одна из индуцированных ЖТ была неустойчивой, а другая вызывала гемодинамические нарушения, было принято решение о выполнении РЧА. В ходе РЧ воздействия в непосредственной близости от электрода дефибриллятора (рисунок 1) возникло временное полное подавление импульсов ИКД (рисунок 2). Дальнейшее РЧ воздействие было невозможным вследствие АВ-блокады. Режим стимуляции устройства был переключен на V00 (асинхронная желудочковая стимуляция), что позволило закончить процедуру РЧА. Далее было произведено картирование зоны рубца в ЛЖ. Было выявлено наличие широкой рубцовой зоны в ба-



Рис. 2. Выявлено временное полное подавление импульсов ИКД.

зальной части задней и нижней стенки ЛЖ. После этого была выполнена РЧА в рубцовой зоне, а также проведена линия РЧА от рубцовой зоны к кольцу митрального клапана. В конечном итоге индуцированные ЖТ не отмечались.

Обсуждение

В настоящее время пациентам все чаще требуется установка кардиологических имплантируемых электронных устройств с целью лечения сердечной недостаточности и аритмии [1]. В связи с этим активные пациенты, сердечный ритм которых находится под контролем имплантируемых устройств, сталкиваются с ежедневным риском возникновения электромагнитных помех (ЭМП).

ЭМП представляют собой нежелательное воздействие на электрическую цепь в результате электромагнитной индукции или электромагнитного излучения, испускаемого из внешнего источника. Был предпринят ряд попыток уменьшить негативное влияние ЭМП; например, путем совершенствования электронных фильтров в имплантируемых устройствах, повышения точности распознавания внутрисердечной электрической активности, а также расположения устройства внутри защитного экранирующего корпуса [2]. К возможным источникам ЭМП, с которыми сталкиваются амбулаторные пациенты, относят сотовые телефоны, цифровые медиаплееры, наушники, пропускные системы в аэропортах и магазинах, а также биоэлектрические импедансные анализаторы, используемые для определения количества жира в организме [3, 4]. В то же время в условиях стационара причинами возникновения ЭМП в основном являются выполнение диатермокоагуляции, радиотерапии, кардиоверсии, использование приборов поддержки ЛЖ, проведение литотрипсии, магнитно-резонансной томографии, а также РЧА, что имело место в представленном случае [5]. Гипердетекция, возникающая в результате воздействия ЭМП, может вызвать кратковременное прекращение стимулирующей функции имплантируемого устройства, асинхронную стимуляцию, запуск режима желудочковой стимуляции с потерей АВ синхронизации, увеличение или уменьшение импульсации имплантированного устройства, а также ошибочное распознавание тахиаритмии при помощи ИКД. Под действием статического магнитного поля при магнитно-резонансной томографии может происходить смещение корпуса имплантированного устройства внутри образованного для него кармана, кроме того, возмо-

жен разогрев электродов с последующим термическим повреждением тканей.

РЧА зачастую применяется для лечения аритмий [6]. При этой процедуре во время униполярной передачи тока между наконечником катетера и заземляющей пластиной существует риск возникновения ЭМП [7]. В представленном случае, во время РЧ воздействия, проводимого после индукции ЖТ в непосредственной близости от электрода дефибриллятора, возникли ЭМП, и было зарегистрировано прекращение работы имплантируемого устройства. Имеются многочисленные сообщения о возникновении ЭМП при проведении абляции с применением РЧ у пациентов с кардиологическими имплантируемыми электронными устройствами [8-10]. Во время выполнения РЧА необходимо отключить режим ИКД, направленный на купирование тахикардии, переключившись в режим асинхронной стимуляции. После завершения процедуры следует проверить настройки имплантируемого устройства.

Заключение

Таким образом, РЧ воздействие может создавать помехи для работы имплантируемых кардиологических устройств, подавляя их контролирующее влияние на сердечный ритм у нуждающихся в этом пациентов. При этом может потребоваться проведение временной стимуляции или переключение в режим стимуляции VOO.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar

year 2009 – a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(8):1013-27.

2. Porres JM, Laviñeta E, Reviejo C, Brugada J. Application of a clinical magnet over implantable cardioverter defibrillators: Is it safe and useful? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:1641-5.
3. Misiri J, Kusumoto F, Goldschlager N. Electromagnetic interference and implanted cardiac devices: the medical environment (part II). *Clin Cardiol.* 2012;35(6):321-8.
4. Tandogan I, Ozin B, Bozbas H, et al. Effects of mobile telephones on the function of implantable cardioverter defibrillators. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(4):409-13.
5. Levine GN, Gomes AS, Arai AE, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices. 2007;116(24):2878-91.
6. Vadmann H, Gerdes C, Pehrson S, et al. [Radiofrequency ablation of atrial fibrillation.] *Ugeskr Laeger.* 2013;175(43):2553. Danish.
7. Lakkireddy D, Patel D, Ryschon K, et al. Safety and efficacy of radiofrequency energy catheter ablation of atrial fibrillation in patients with pacemakers and implantable cardiac defibrillators. *Heart Rhythm.* 2005;2(12):1309-16.
8. Siu CW, Tse HF, Lau CP. Avoidance of electromagnetic interference to implantable cardioverter-defibrillator during atrioventricular node ablation for atrial fibrillation using transvenous cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(8):914-6.
9. Fiek M, Dorwarth U, Durchlaub I, et al. Application of radiofrequency energy in surgical and interventional procedures: are there interactions with ICDs? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(3):293-8.
10. Sadoul N, Blankoff I, de Chillou C, et al. Effects of radiofrequency catheter ablation on patients with permanent pacemakers. *J Interv Card Electrophysiol.* 1997;1(3):227-33.



Итоги Всемирного конгресса кардиологов

4–7 мая 2014 г в Мельбурне состоялся очередной Всемирный конгресс кардиологов. Организаторами конгресса является Всемирная федерация сердца (штаб квартира находится в Женеве), а в качестве локальных операторов выступили общество кардиологов Австралии и Новой Зеландии, а также Фонд Сердца.

В работе конгресса принимали участие более 15 тыс. делегатов из более 60 стран мира. Научная программа включала образовательные семинары, симпозиумы, дискуссии, клинические разборы, совместные научные заседания национальных и международных обществ – членов Всемирной федерации сердца, постерные сессии.

На генеральной ассамблее руководители озвучили глобальную стратегию федерации – снижение к 2015 г сердечно-сосудистой смертности и осложнений во всем мире на 25%. На ассамблее путем голосования был избран новый президент Всемирной федерации сердца – известный канадский ученый Салим Юсуф, который выступил перед делегатами с программной речью.

По сложившейся традиции один из дней конгресса был объявлен днем защиты женщин от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. В этот день проводились профильные заседания, и прошла акция. Всем женщинам-делегатам было предложено одеться в красные костюмы. Это был потрясающий парад национальных костюмов красного цвета.

На генеральной ассамблее Всемирной федерации кардиологов фонд «Кардиопрогресс» официально был объявлен национальным членом федерации.

Фонд «Кардиопрогресс» впервые был представлен на выставке в рамках Всемирного конгресса кардиологов. На стенде была представлена информация о IV Международном форуме кардиологов и терапевтов, который состоится в марте 2015 г. Также был представлен второй номер официального журнала фонда «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний», где публикация материалов, распространение бумажной и электронной версий осуществляется бесплатно. Были достигнуты договоренности о сотрудничестве и обмене информацией с другими международными и национальными обществами и общественными организациями.

Впервые в научной программе конгресса состоялся симпозиум российского участника – фонда «Кардиопрогресс». Председательствовали на симпозиуме проф. Мамедов М.Н. (Россия) и Zlatko Fras (Словения). Два доклада были представлены из России: академика РАН Оганова Р.Г. «Современные тенденции эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний» и проф. Мамедова М.Н. «Распространенность кардиометаболических нарушений во взрослой популяции России и Украины», один доклад из США: Yuling Hong «Профилактика сердечно-сосудистых заболева-

ний в США» и один доклад из Великобритании: К.Котсева «Сравнительный анализ результатов исследований Euroaspirе II, III и IV». Доклады имели большой резонанс, и вызвали дискуссию.

Необходимо подчеркнуть, что среди докладчиков стендовых сообщений представлены 18 работ ученых и врачей из различных регионов Российской Федерации.

В рамках научной программы был организован симпозиум по лечению дислипидемий. Известно, что в конце 2013 г Американский колледж кардиологов представил новые рекомендации по лечению дислипидемий. В широких научных кругах новые рекомендации вызвали бурную дискуссию, т.к. имеют отличия от существующих международных и европейских рекомендаций. На симпозиуме известные американские ученые Nathan Wong и Robert Eckel изложили основные положения новых рекомендаций. Профессор Мамедов М.Н.

провел сравнительный анализ новых американских и существующих европейских рекомендаций, и предложил консенсус по лечению дислипидемий для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Впервые среди авторитетных ученых США и Австралии был представлен представитель российской научной школы.

Организаторы Всемирного конгресса кардиологов выразили надежду на тесное сотрудничество с российскими профильными обществами и ведущими учеными.

Более подробная информация о Всемирном конгрессе и его научные материалы представлены на официальном сайте Всемирной федерации сердца (<http://www.world-heart-federation.org>).

Следующий Всемирный конгресс кардиологов состоится в Мехико (Мексика) в 2016 г.



Инструкция для авторов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Требования при подаче статей для публикации

Требования при подаче статей для публикации в «Международном журнале сердца и сосудистых заболеваний» основаны на «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE); они доступны для ознакомления на веб-сайте www.ICMJE.org.

Эти требования определяют основу отношений между редакторами «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний», далее называемые «Редакция», и автором (ами), который (е) представляет (ют) рукописи к публикации, далее называемый (ые) «Автор (ы)».

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. оригинальные клинические исследования, экспериментальные работы с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, отчеты о конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также описания клинических случаев. Журнал издается 4 раза в год (каждые 3 месяца).

Журнал придерживается политики открытого доступа: все материалы бесплатные для читателей и организаций. пользователи могут читать, скачивать, копировать, передавать, распечатывать, изучать, ссылаться на полнотекстовые версии статей в журнале без запроса на разрешение от издательства или автора. Такая политика соответствует принципам Будапештской Инициативы по Открытому Доступу (*Budapest Open Access Initiative; BOAI*).

1. Правила подачи/издательская политика

1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в Редакцию по e-mail: submissions.ihvdj@gmail.com. Номер телефона редакции: +7 (965) 236-16-00.

1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

1.3. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, поручает (ют) Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т. ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.

1.4. Автор(ы), направляя рукопись в Редакцию, соглашается (ются) с тем, что Редакции переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.; в т.ч. на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в

сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора (ов) в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.

1.5. Указанные в п.п. 1.3. и 1.4. права Автор(ы) передает(ют) Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

1.6. Редакция вправе переуступить полученные от Автора (ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

1.7. Автор(ы) гарантирует(ют) наличие у него/нее (них) исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения этой гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется (ются) урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение авторских гарантий.

1.8. За Автором(ами) сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в т. ч. научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов с ссылкой на основную публикацию.

1.9. Права на рукопись считаются переданными Автором (ами) Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись будет опубликована.

1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

1.11. В случае публикации рукописи в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения предоставить каждому Автору один экземпляр журнала, в котором опубликована его рукопись. Для этого при направлении рукописи в редакцию в конце рукописи должны быть указаны почтовые адреса Автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.

1.12. Редакция направляет материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип «двойного слепого рецензирования»: Автор(ы) не знает(ют), кто рецензент, а рецензент не знает, кто Автор(ы), включая место его/ее (их) работы или учреждения, откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента направляются автору (ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора(ов) на запрос Редакции, редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вносить правки в рукопись или отказать в публикации. Цель научного редактирования, сокращения и исправления рукописи, изменения дизайна графиков, рисунков и таблиц — приведение материала в соответствие со стандартами журнала.

1.13. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

1.14. Желательно соответствие представленной рукописи руководящим принципам, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций». Необходимую информацию можно найти на сайте «Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний» www.cardioprogress.ru, в разделе «Для авторов».

1.15. Следование стандартам, изложенным в этом документе, приведет к более быстрому рассмотрению, ре-

цензированию, редактированию и публикации рукописей. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ

2.1. Желательно соответствие представленных результатов клинических исследований «Единым стандартам представления результатов испытаний» (*Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT*), разработанным группой ученых и редакторов. Со всей необходимой информацией можно ознакомиться на веб-сайте CONSORT: www.consort-statement.org

2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов с двойным межстрочным интервалом; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Объем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая (заметок из практики) — 6 страниц; обзоров и лекций — 25 страниц.

2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом: (1) титульный лист; (2) структурированное резюме и ключевые слова; (3) если возможно – перечень сокращений; (4) текст; (5) благодарности (если применимо); (6) список литературы; (7) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи; (8) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии – на отдельных страницах в порядке представления в рукописи. Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.

2.4. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации. В ответственность Автора (ов) входит определить необходимость разрешения для копирования материала, а также получение соответствующего разрешения.

2.5. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования); Материал и методы; Результаты исследования; Обсуждение полученных результатов и Заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

3. Публикация результатов неконтролируемых исследований

3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.

3.2. Статьи, посвященные неконтролируемым исследованиям, будут приниматься к печати в рубрике «Практический опыт» только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение; раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

4. Этические аспекты

4.1. Исследования должны проводиться в соответствии с руководящими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Автор (ы) должен (ы) предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе Материал и методы, и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.

4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в Редакцию.

4.3. Исследования на животных должны соответствовать «Правилам лабораторной практики» (Good Laboratory Practice), утвержденным «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», и принятым Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

5. Авторство

5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным

списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение на представление рукописи. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что: 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте; 2) статья не была ранее опубликована; 3) все авторы читали и одобрили рукопись; 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов, 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

6. Конфликт интересов / финансирование

6.1. Желательно раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в т. ч. корпоративные).

7. Содержание рукописи

7.1. Титульный лист

7.1.1. Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна, почтовый адрес с индексом.

7.1.2. Краткое название статьи (не более 45 символов) для размещения на колонтитулах.

7.1.3. Сведения об авторах, включая их имена полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в т. ч. корпоративные).

7.1.4. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.5. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.6. Желательно также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов.

7.2. Резюме

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, и его (их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов или словосочетаний.

7.2.4. Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.

7.3. Список выбранных сокращений и их определения

7.3.1. Для экономии места в журнале во всей рукописи могут быть использованы до 10 сокращений общих терминов (например, ЭКГ, ЧКВ, АКШ) или названий (GUSTO, SOLVD, TIMI). На отдельной странице, следующей за структурированным рефератом, приводится список выбранных сокращений и их определения (например, АКШ – аортокоронарное шунтирование). Специальные термины следует приводить в русском переводе (по возможности) и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

7.4. Текст

7.4.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.4.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров и лекций может быть не структурирован, но желательно включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.4.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

7.4.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Методы, Результаты и Обсуждение. Каждые ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

7.4.6. Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

7.4.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

7.5. Статистика

7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

7.6. Благодарности

7.6.1. Раздел Благодарности или Приложение должен содержать не более 100 слов.

7.7. Ссылки

7.7.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

7.7.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

7.7.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т. п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках – (тезисы).

7.7.4. Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в Перечень журналов, рекомендуемых ВАК.

7.7.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация источников,

представленные на других языках с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

7.7.6. За правильность приведенных в списке литературы источников ответственность несут авторы.

7.7.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для её баз данных (Library's MEDLINE / PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

Периодические издания

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285 (18): 2370-5.

Источники на других языках с транслитерацией:

Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). Vestnik aritmologii. 2002;24:65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2002;24:65-86).

Сначала пишутся фамилии авторов, затем следуют инициалы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Обратите, пожалуйста, внимание на пунктуацию ссылок. Между названием журнала и годом его выпуска ставится точка и пробел, после года выпуска следует без пробела точка с запятой, том (номер), двоеточие, страницы. Нет никаких обозначений «том», «№», «страницы». Ссылки на российские периодические источники лите-

ратуры часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.

Если авторов более 4, можно указать первых 3 авторов и написать «et al.» или «и др.». Если авторов 4 и менее, надо указывать всех авторов.

Главы в книге

Swanton RH, Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton RH, Banerjee S, eds. Swanton's Cardiology: A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255-309.

Источники на других языках с транслитерацией:

Belenkov YuN. Cardiomyopathies. In.: Chazov EI, Belenkov YuN, eds. Rationale for drug therapy of cardiovascular diseases: A guide for medical practitioners. Moscow: Litterra Publishers; 2006. pp. 431-452. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. В кн.: Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. с. 431-452).

В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.:

» или «In:», потом редакторов (титульных авторов) книги, ее название, номер издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе. Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек. В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.

Книга

Источники на других языках с транслитерацией:

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

Веб-сайты

Веб-сайты должны быть перечислены в списке литературы, но не в тексте. Ссылки на веб-сайты следует использовать только тогда, когда оригинальный текст недоступен. Ссылки должны быть оформлены следующим образом:

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Дата последнего обновления: June 1 2010. Дата последнего доступа: June 10 2010.

7.8. Графики, схемы, рисунки

7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограммы. В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

7.8.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутонных иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

7.8.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.

7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды.

Все используемые символы (стрелки, окружности и т. п.) должны быть объяснены.

7.8.5. Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

7.9. Таблицы

7.9.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me ; Mo ; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.

7.9.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, ¶, #, **, †† и т. д.

7.9.3. Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно* указание на письменное разрешение от издателя.



140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

■ 26-27 февраля, Рязань

XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

www.ryzan2015.rnmot.ru

■ 2-3 апреля, Пермь

XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

www.perm2015.rnmot.ru

■ 16-17 апреля, Нижний Новгород

III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

www.nnovgorod.rnmot.ru

■ 20-21 мая, Пятигорск

XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

www.pytigorsk2015.rnmot.ru

■ 28-29 мая, Барнаул

XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

www.barnaul2015.rnmot.ru

■ 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо

X Национальный конгресс терапевтов

www.congress2015.rnmot.ru

■ 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо

14th European Congress of Internal Medicine

www.efim2015.org

■ 26-27 ноября, Ростов-на-Дону

IV Съезд терапевтов Южного федерального округа

www.rostov2015.rnmot.ru

2015

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioprogres.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия