

Том 8, № 28, декабрь 2020  
ISSN: 2311-1623 (Print)  
ISSN: 2311-1631 (OnLine)  
<http://www.heart-vdj.com>



# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

## International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



---

Лечение резистентной  
артериальной гипертензии  
в 2020 году

---

Снижение скорости  
 клубочковой фильтрации  
у пациентов с острым  
инфарктом миокарда

---

Пациент-  
ориентированное лечение  
фибрилляции предсердий:  
от рекомендаций  
к практике

---

Главный редактор: **Мамедов М. Н.**  
Зам. главного редактора: **Канорский С. Г.**

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



«Международный журнал сердца и со-  
судистых заболеваний» является научно-  
практическим рецензируемым медицин-  
ским журналом для специалистов в обла-  
сти кардиологии.

Журнал издается 4 раза в год. Основные  
рубрики: оригинальные научные статьи,  
обзоры, клинические руководства и реко-  
мендации, 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 автор-  
ских материалов размещены на сайте  
[www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru).

#### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Мамедов М. Н., Россия

#### **ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

Канорский С. Г., Россия

#### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Арабидзе Г. Г., 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

Арабидзе Г. Г., Россия

Berndt Luderitz, Германия

Dayi Hu, Китай

Dusko Vulić, Босния и Герцеговина

Митченко Е. И., Украина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Banach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Ozlem Soran, США

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Rafael Bitzur, Израиль

Seth Baum, США

Хирманов В. Н., Россия

Wilbert Aronow, США

Васюк Ю. А., Россия

#### **ОТВЕТСТВЕННЫЙ ПЕРЕВОДЧИК**

Мосолова Е. С., Россия

#### **КОРРЕКТОР**

Савчук Е. А., Россия

#### **Контактная информация:**

Адрес редакции:

127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6,  
стр. 2, оф. 213

Телефон: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт:

<http://www.heart-vdj.com>

E-mail: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)

Статьи для публикации отправлять  
по e-mail: [submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих науч-  
ных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии всех номеров  
размещены на сайтах Научной Электронной  
Библиотеки и КиберЛенинки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)

©Международный журнал сердца и сосудис-  
тых заболеваний является официальным  
изданием фонда «Кардиопрогресс»

# Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии  
«Кардиопрогресс»

Том 8, № 28, декабрь 2020

DOI: 10.15829/2311-1623-8-28

## Содержание

**Обращение главного редактора** ..... 3

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Wilbert S. Aronow*

**Лечение резистентной артериальной гипертензии  
в 2020 году** ..... 4

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Олесин А. И., Константинова И. В., Зуева Ю. С., Козий А. В.*

**Возможность использования скрининг тестирования  
противоаритмических препаратов для выбора  
дифференцированной терапии желудочковой  
экстрасистолии у пациентов без структурных  
изменений сердца** ..... 16

*Хоролец Е. В., Шлык С. В.*

**Снижение скорости клубочковой фильтрации у пациентов  
с острым инфарктом миокарда** ..... 25

*Мирошников А. Б., Смоленский А. В.*

**Сравнительный анализ влияния равномерной  
и высокоинтенсивной аэробной работы  
в кардиореабилитации спортсменов силовых видов  
спорта с артериальной гипертензией: рандомизированное  
контролируемое исследование** ..... 33

*Ткаченко В. В., Карпунина Н. С., Прохоров К. В.*

**Феномен замедленного коронарного кровотока у мужчин  
молодого возраста с инфарктом миокарда: клинические  
характеристики и отдаленные результаты** ..... 40

### ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

*Канорский С. Г., Полищук Л. В.*

**Пациент-ориентированное лечение фибрилляции  
предсердий: от рекомендаций к практике** ..... 47

### ОТЧЕТ

**Конгресс Европейского общества кардиологов 2020:  
вклад в новую эру виртуальных коммуникаций** ..... 57

**Правила для авторов** ..... 64

# International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioprogress Foundation

Volume 8, Number 28, December 2020

DOI: 10.15829/2311-1623-8-28

## Contents

**Editor's welcome** .....3

### LEADING ARTICLE

*Wilbert S. Aronow*

**Treatment of Resistant Hypertension in 2020** .....4

### ORIGINAL ARTICLES

*Olesin A. I., Konstantinova I. V., Zueva Yu. S., Kozyi A. V.*

**The possibility of using screening testing for antiarrhythmic medication for ventricular premature complexes differential therapy selection in patients without cardiac structural changes** .....16

*Khorolets E. V., Shlyk S. V.*

**Reduced glomerular filtration rate in patients with acute STEMI** .....25

*Miroshnikov A. B., Smolensky A. V.*

**A comparative analysis between moderate intensity continuous and high-intensity interval cardio-rehabilitation training in athletes with arterial hypertension: a randomized controlled trial** .....33

*Tkachenko V. V., Karpunina N. S., Prokhorov K. V.*

**Coronary "slow-flow" phenomenon in young males with STEMI: clinical features and follow-up** .....40

### REVIEW ARTICLE

*Kanorskiy S. G., Polishchuk L. V.*

**Patient-centered management of atrial fibrillation: from guidelines to clinical practice** .....47

### REPORTS

**The congress of European Society of Cardiology 2020: contribution to the new era of virtual communications** .....57

**Guidelines for authors** .....64

**International Heart and Vascular  
Disease Journal**  
Journal of the Cardioprogress  
Foundation

The *International Heart and Vascular Disease Journal* is a peer-reviewed open access publication printed quarterly. The journal features original research articles, case reports, clinical reviews, editorials, and letters to the Editor. All published articles are freely accessible from the journal's website.

The publication of articles within the journal is free of charge for authors. Guidelines for authors on submitting manuscripts are available at: [www.cardioprogress.ru](http://www.cardioprogress.ru)

#### EDITOR-IN-CHIEF

Mehman Mamedov, Russia

#### DEPUTY EDITOR

Sergey Kanorsky, Russia

#### ASSOCIATE EDITOR

Anna Arteyeva, UK

#### SENIOR CONSULTING EDITORS

Nathan Wong, USA

Richard Williams, UK

#### STATISTICAL CONSULTANT

Alexander Deev, Russia

#### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Adnan Abaci, Turkey

Grigory Arabidze, Russia

Berndt Luderitz, Germany

Dayi Hu, China

Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina

Elena Mitchenko, Ukraine

Kazuaki Tanabe, Japan

Maciej Banach, Poland

Najeeb Jaha, Saudi Arabia

Ozlem Soran, USA

Pekka Puska, Finland

Pranas Serpytis, Lithuania

Rafael Bitzur, Israel

Seth Baum, USA

Vladimir Khirmanov, Russia

Wilbert Aronow, USA

Yuri Vasyuk, Russia

#### Contact details:

Editorial Office: Room 213, Building 2,  
Prospect Gostinichny 6, Moscow 127106,  
Russia

Tel.: (+7) 965 236 1600

Official website: <http://www.heart-vdj.com>

E-mail: [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)

Articles for publication should be sent to:  
[submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com)

Printed in Russia

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)

© International Heart and Vascular Disease Journal is an official publication of the Cardioprogress Foundation



# Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, двадцать восьмой номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены: передовая, оригинальные и обзорная статьи, а также итоги европейского конгресса кардиологов.

Раздел «Передовая статья» открывает обзорная статья ведущего американского ученого Wilbert S. Aronow по резистентной гипертензии, в которой рассматривается псевдорезистентная гипертония и «гипертензия белого халата». Обсуждаются причины резистентной гипертонии и эффективность четырехкомпонентной антигипертензивной терапии. Низкая приверженность к лечению и несоблюдение изменения образа жизни относятся к частым причинам резистентной гипертонии.

В разделе «Оригинальные статьи» рассмотрена работа по дифференцированной терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца путем скрининг тестирования противоаритмических препаратов. Потенциальный положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум и более препаратам. В другом клиническом исследовании были изучены особенности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Авторы пришли к выводу, что расчёт СКФ необходим для выбора тактики ведения, оценки риска осложнений. В рандомизированном исследовании с целью определения влияния равномерной и высокоинтенсивной аэробной работы на снижение артериального давления спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертензией был проведен сравнительный анализ. Несмотря на аналогичные преимущества в кардиореабилитации, интервальная работа требовала меньше времени, что может существенно сказаться на приверженности к такой неспецифичной для этого спорта вида деятельности и на отсевах участников продолжительной реабилитации. Еще одна оригинальная работа посвящена выявлению клинико-ангиографических характеристик и оценки отдаленных результатов лечения мужчин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. В зависимости от ангиографической картины пациенты имеют различный профиль факторов риска и сопоставимые результаты годичной выживаемости. Эректильная дисфункция была менее выражена при дистальных нарушениях коронарного кровотока, чем при проксимальных окклюзиях.

В разделе «Обзорные статьи» представлена работа по новым и обновленным положениям рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 года по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, вопросам их применения в клинической практике для обеспечения пациент-ориентированного подхода с акцентом на терапию контроля частоты желудочковых сокращений и ритма сердца.

В разделе «Отчеты» отражены основные итоги ежегодного Европейского конгресса кардиологов, который впервые прошел в виртуальном режиме. В частности, кратко изложены основные положения обновленных 4-х клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов. Анализируются результаты 13 международных клинических исследований по эффективности и безопасности лекарственного вмешательства и определению маркеров в прогнозе пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

**М.Н. Мамедов,**  
Главный редактор журнала,  
Президент Фонда «Кардиопрогресс»

# Лечение резистентной артериальной гипертензии в 2020 году

**Wilbert S. Aronow**

Медицинский Центр Вестчестера, Нью-Йоркский Медицинский Колледж Вальхалла, Нью-Йорк, США

## Автор

**Wilbert S. Aronow\***, доктор медицины, профессор, член Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины, член Американской коллегии кардиологов, член Американской ассоциации сердца, Отделение кардиологии, Нью-Йоркский медицинский колледж (New York Medical College)/ Вестчерский медицинский центр (Westchester Medical Center), Вальхалла, штат Нью-Йорк, США.

*Диагноз резистентной к терапии артериальной гипертензии (АГ) устанавливается, если контроль уровня артериального давления (АД) не достигается при лечении с использованием оптимально подобранных доз трех антигипертензивных препаратов первой линии, включая тиазидный диуретик, или если для достижения адекватного контроля АД необходимо применение 4-х и более антигипертензивных препаратов различных классов. Также, необходимо предварительно исключить диагнозы псевдорезистентной АГ и «гипертензии белого халата». С развитием псевдорезистентной АГ связаны такие факторы, как: низкая приверженность пациентов к назначенной терапии, назначение слишком низких доз антигипертензивных препаратов, неправильная техника проведения тонометрии во время посещения врача, а также необходимость самостоятельно оплачивать покупку лекарств. Следует также исключать или лечить вторичную гипертензию. Терапия первичной АГ и АГ, ассоциированной с различными хроническими заболеваниями, должна проводиться в соответствии с рекомендациями АСС/АНА по лечению АГ от 2017 года. С развитием резистентной АГ связаны: ожирение, чрезмерное употребление соли и алкоголя, диета с низким содержанием растительных волокон, низкий уровень физической активности, наличие обструктивного апноэ сна, использование кокаина, амфетаминов, нестероидных противовоспалительных препаратов, комбинированных оральных контрацептивов, стероидных препаратов, препаратов, обладающих симпатомиметической активностью (назальные сосудосуживающие препараты и таблетки для похудения), эритропоэтина, лакрицы, растительных препаратов (хвойник), прогрессирующая хроническая болезнь почек, некорректно подобранные дозы диуретиков. Низкая резистентность к назначенной антигипертензивной терапии и к соблюдению мероприятий по изменению образа жизни являются частыми причинами резистентной к терапии АГ. Лечение резистентной АГ включает улучшение приверженности к фармакологической терапии, диагностика и лечение вторичной АГ, изменение образа жизни и лечение ожирения и других хронических заболеваний. Улучшению контроля АД может способствовать замена гидрохлортиазида на другой тиазидный диуретик с более длительным временем действия, например, хлорталидон. Эффект диуретических препаратов ослабевает при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В этом случае, рекомендовано применение петлевых диуретиков, таких как фуросемид, каждые 12 часов. Если для адекватного контроля АД у пациента, получающего антигипертензивные препараты трех разных классов в достаточных дозах, рекомендовано добавление четвертого препарата, рекомендуется добавление препарата из класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Для определения других возможных фармакологических (например, сакубитрил/валсартан или фибрибастат) и инструментальных подходов к терапии резистентной АГ необходимы дальнейшие клинические исследования.*

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, изменение образа жизни, инструментальная терапия артериальной гипертензии.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 11.05.2020

Принята: 30.09.2020

## Treatment of Resistant Hypertension in 2020

W. S. Aronow

The Departments of Cardiology and Medicine, Westchester Medical Center and New York Medical College, Valhalla, NY, USA

### Authors

**Wilbert S. Aronow\***, M.D., director of Cardiology Research, Department of Cardiology, Westchester Medical Center, and Professor of Medicine, New York Medical College, New York, USA.

### Abstract

*Resistant hypertension is diagnosed if the blood pressure (BP) is not controlled despite optimum doses of 3 first-line classes of antihypertensive drugs including a thiazide diuretic or if adequate BP control needs 4 or more antihypertensive drugs from different classes. Pseudohypertension and white coat hypertension must be excluded. Poor patient compliance, inadequate doses of antihypertensive drugs, poor office BP measurement technique, and having to pay for costs of drugs are factors associated with pseudoresistant hypertension. Secondary hypertension must be excluded and treated. Primary hypertension and hypertension associated with different comorbidities must be treated as recommended by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guidelines. Factors contributing to resistant hypertension include obesity, a high-sodium, low-fiber diet, excess alcohol intake, physical inactivity, obstructive sleep apnea, use of cocaine, amphetamines, non-steroidal anti-inflammatory drugs, oral contraceptive hormones, adrenal steroid hormones, sympathomimetic drugs (nasal decongestants and diet pills) erythropoietin, licorice, herbal supplements such as ephedra, progressive renal insufficiency, and inadequate diuretic therapy. Patient non-adherence to both lifestyle measures and antihypertensive drug therapy are major factors for treatment-resistant hypertension. Treatment of resistant hypertension includes improving compliance with use of medication, detection and treatment of secondary hypertension, use of lifestyle measures, and treatment of obesity and other comorbidities. Switching the patient from hydrochlorothiazide to a longer acting thiazide-type diuretic such as chlorthalidone may improve BP control. The beneficial effects of thiazide diuretics are reduced when the glomerular filtration rate is reduced to less than 40 ml/minute/1.73 m<sup>2</sup>. These patients should be treated with a loop diuretic such as furosemide every 12 hours. If a fourth antihypertensive drug is needed to control blood pressure in persons treated with adequate doses of antihypertensive drugs from different classes including a thiazide-type diuretic, a mineralocorticoid receptor antagonist should be added to the therapeutic regimen. Further research is needed on investigational drugs and device therapy for treating resistant hypertension. Clinical trials are indicated for the treatment of resistant hypertension by sacubitril/valsartan and also by firovastat.*

**Keywords:** resistant hypertension; antihypertensive drugs; diuretics; mineralocorticoid receptor antagonists; lifestyle measures; device therapy for hypertension.

**Conflict of Interest:** None declared.

### Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
АМР	— антагонисты минералокортикоидных рецепторов	ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ББК	— блокаторы рецепторов ангиотензина	ЛЖ	— левый желудочек
БРА	— блокаторы кальциевых каналов	НПВС	— нестероидные противовоспалительные препараты
ДАД	— диастолическое артериальное давление	ОКС	— острый коронарный синдром

САД — систолическое артериальное давление  
СД — сахарный диабет  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ТИА — транзиторная ишемическая атака

ФВ — фракция выброса  
ХБП — хроническая болезнь почек  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС — частота сердечных сокращений

## Введение

Согласно рекомендациям АСС/АНА по артериальной гипертензии (АГ), выпущенным в 2017 году, систолическое артериальное давление (САД) 130–139 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) 80–89 мм рт.ст. соответствуют 1 степени артериальной гипертензии (АГ) [1]. САД  $\geq$  140 мм рт.ст. и ДАД  $\geq$  90 мм рт.ст. соответствуют 2 степени АГ [1]. Для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с уже существующими клинически диагностированными ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инсульт) рекомендовано изменение образа жизни и применение антигипертензивной фармакологической терапии с поддержанием САД  $\geq$  130 мм рт.ст. и ДАД  $\geq$  80 мм рт.ст. [1–3]. Для первичной профилактики ССЗ у пациентов с риском развития атеросклеротических поражений сосудов в течение 10 лет  $\geq$  10% рекомендовано изменение образа жизни, применение антигипертензивных препаратов и поддержание САД  $\geq$  130 мм рт.ст. и ДАД  $\geq$  80 мм рт.ст. [1,5]. Для первичной профилактики ССЗ у пациентов с риском развития атеросклеротических поражений сосудов в течение 10 лет  $<$  10% рекомендовано изменение образа жизни и применение антигипертензивных препаратов и поддержание САД  $\geq$  140 мм рт.ст. и ДАД  $\geq$  90 мм рт.ст. [1,5,6]. Пациентам с АД  $\geq$  140/90 мм рт.ст. или на 20/10 мм рт.ст. выше целевых значений рекомендована двойная терапия препаратами первой линии, принадлежащими к разным классам в виде двух отдельных препаратов или одного комбинированного лекарственного средства с фиксированной дозировкой [1,6]. До начала фармакологической антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и с низким риском развития атеросклеротического поражения сосудов следует исключить наличие «гипертензии белого халата» [1].

При внезапном начале или неконтролируемом течении АГ у взрослых следует подозревать вторичную АГ [1,7]. Скрининг вторичной АГ следует проводить при наличии резистентной к терапии или возникшей на фоне терапии АГ, резко

начале АГ, развитии АГ у пациента моложе 30 или старше 50 лет, декомпенсации ранее контролируемой АГ, поражении органов-мишеней, диспропорциональном уровню повышения АД, быстро прогрессирующей/злокачественной АГ, развитии диастолической гипертензии у пожилых пациентов, внезапном развитии выраженной гиперкалиемии [1,7]. Среди частых причин вторичной АГ выделяют ренопаренхиматозные и реноваскулярные заболевания, первичный гиперальдостеронизм, обструктивное апноэ сна и употребление алкоголя и наркотических веществ [1]. Реже к развитию вторичной АГ могут приводить феохромоцитома/параганглиома, синдром Кушинга, гипо- и гипертиреоз, коарктация аорты, первичный гиперпаратиреоз, врожденная гиперплазия надпочечников, синдром избытка минералокортикоидов и акромегалия [1].

АСС/АНА рекомендуют снижение АД  $<$  130/80 мм рт.ст. у пациентов с ИБС [1,3,8–13], пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [1,14], пациентов с ХСН с сохраненной ФВ [1,14], пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1,15], пациентов после трансплантации почки [1], пациентов, перенесших лакунарный инсульт [1,16,17], пациентов с заболеванием периферических артерий [1,2], пациентов с сахарным диабетом (СД) [1,18–21], амбулаторных пациентов старше 65 лет, проживающих самостоятельно [1,8,9] и для вторичной профилактики инсульта [1,22].

## Изменение образа жизни

Изменение образа жизни рекомендовано для лечения АГ [1,23]. Снижение веса, увеличение потребления свежих фруктов, овощей, молочных продуктов с пониженным содержанием общих и насыщенных жиров, ограничение потребления соли до 1,5 г/день, прекращение курения, регулярная аэробная физическая нагрузка, умеренное потребление алкоголя, кофеина. Также пациентам с повышенным АД не следует назначать препараты, способные повышать АД, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), глюкокортикоиды и симпатомиметики [1,6,23].

## Антигипертензивная терапия при первичной гипертензии

Согласно рекомендациям АСС/АНА, для лечения первичной гипертензии у пациентов белой расы моложе 60 лет в качестве препаратов первой линии следует выбирать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), в качестве препаратов второй линии — тиазидные диуретики (предпочтительно хлорталидон) или блокаторы кальциевых каналов (БКК). Если необходим третий препарат, следует назначать иАПФ или БРА в сочетании с тиазидным диуретиком и БКК [1].

Для лечения первичной гипертензии у пациентов белой расы старше 60 лет в качестве препаратов первой линии следует выбирать тиазидный диуретик (предпочтительно хлорталидон) или БКК; если возникает необходимость назначать три препарата, то рекомендовано комбинировать тиазидный диуретик с БКК и иАПФ/БРА [1].

Для лечения первичной гипертензии у пациентов негроидной расы в качестве препаратов первой линии следует выбирать тиазидный диуретик (предпочтительно хлорталидон) или БКК; если возникает необходимость назначать три препарата, то рекомендовано сочетать тиазидный диуретик с БКК и иАПФ/БРА [1].

## Антигипертензивная терапия у пациентов с коморбидными заболеваниями

Пациентам, у которых АГ сочетается со стабильной ИБС, в качестве препаратов первой линии следует назначать бета-блокаторы и иАПФ/БРА, и при необходимости рекомендовано сочетать бета-блокаторы с иАПФ/БРА и тиазидным диуретиком или БКК [1, 24–32]. При недостаточном контроле АД рекомендовано добавить антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) [1]. Пациентам с ИБС, у которых сохраняются проявления стабильной стенокардии несмотря на терапию бета-блокаторами, рекомендовано дополнительное назначение дигидропиридиновых БКК [1, 24, 25, 33]. Бета-блокаторами выбора для лечения АГ у пациентов с ИБС являются карведилол, метопролол тартрат, метопролола сукцинат, биспролол, надолол, пропранолол и тимолол [1]. Не рекомендуется использовать атенолол [1, 27]. Также у пациентов с признаками левожелудочковой систолической сердечной недостаточности противопоказано

использование недигидропиридиновых БКК, таких как верапамил и дилтиазем [1]. Пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) рекомендовано назначение таких бета-блокаторов, как карведилол, метопролол сукцинат или биспролол [1, 24, 25, 34].

Пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых, несмотря на терапию бета-блокатором и иАПФ/БРА сохраняется повышенное АД, рекомендовано добавление дигидропиридиновых БКК длительного действия [25].

Пациентам, получающим бета-блокаторы и иАПФ/БРА после перенесенного инфаркта миокарда, у которых также имеются систолическая дисфункция ЛЖ, ХСН или СД, рекомендовано назначение АМР при уровне калия < 5,0, уровне креатинина сыворотки ≤ 2,5 у мужчин и ≤ 2,0 у женщин [1, 24, 25, 35].

Пациентам с АГ и СН со сниженной ФВ рекомендовано назначение бета-блокатора (карведилола, метопролола сукцинат, биспролола) в сочетании с иАПФ/БРА или комбинацию ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина II в сочетании с диуретиком и, при необходимости, АМР [1, 14, 24, 25, 27, 35]. Недигидропиридиновые БКК противопоказаны у пациентов с СНФВ [1, 14, 24, 25, 36, 37]. Пациентам с АГ и СН с сохранной ФВ должна проводиться коррекция перегрузки объемом при помощи назначения диуретика, терапия АГ с использованием бета-блокатора и МРА, а также лечение других хронических заболеваний [1, 14, 38, 39].

Пациентам с АГ и ХБП 3 стадии и выше или с ХБП 1 или 2 стадии и альбуминурией ≥ 300 мг/день рекомендовано назначение иАПФ с целью замедления прогрессирования ХБП [1, 40]. При непереносимости иАПФ пациенту следует назначить БРА [1]. Пациентам с ХБП 1 или 2 стадии и без альбуминурии может быть назначено лечение обычными препаратами первой линии [1]. При возникновении потребности в трех антигипертензивных препаратах, таким пациентам должны быть назначены иАПФ/БРА, тиазидный диуретик и БКК. После трансплантации почки, препаратами выбора для лечения АГ являются БКК, так как они способствуют улучшению фильтрационной способности почки и выживанию почки [1].

Пациенты с АГ, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) должны получать тиазидный диуретик или иАПФ/БРА [1, 41]. При возникновении потребности в трех антигипертен-

живных препаратах таким пациентам должны быть назначены тиазидный диуретик, иАПФ/БРА и БКК.

Пациенты с АГ и заболеванием периферических сосудов должны получать иАПФ/БРА или БКК или тиазидный диуретик или бета-блокатор [1, 42]. В исследованиях препаратов разных групп у пациентов с АГ и заболеванием периферических сосудов все группы препаратов показали одинаковую эффективность [1, 42].

У пациентов с АГ и СД в качестве первичной терапии могут быть использованы тиазидные диуретики, иАПФ/БРА или БКК [1, 43]. Пациентам с АГ и СД, сопровождающимся стойкой альбуминурией, следует назначать иАПФ/БРА [1, 44]. В проведенных исследованиях было показано, что, по сравнению с лизиноприлом, амлодипином и доксазозином, хлорталидон эффективнее снижает риски сердечно-сосудистых событий и улучшает «нефрологические» исходы у пациентов с АГ и метаболическим синдромом [1, 45].

Пациентам с АГ и аневризмой грудного отдела аорты рекомендовано назначать бета-блокаторы [1, 46]. Назначение бета-блокаторов также ассоциировано с более высокой выживаемостью взрослых пациентов с острой и хронической диссекцией аорты типов А и В [1]. При развитии острой диссекции аорты бета-блокаторы являются препаратами выбора для снижения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС),  $dp/dt$ , и стрессового напряжения аорты [46, 47]. Следует снижать САД до 100–120 мм рт.ст. и ЧСС до 60 и ниже при помощи внутривенного введения пропранолола, метопролола, лабеталолла или эсмолола [46, 47].

Беременным пациенткам с АГ не должны назначаться иАПФ/БРА, прямые ингибиторы ренина или атенолол, так как данные препараты являются токсичными для плода [1]. Антигипертензивными препаратами выбора во время беременности являются метилдопа, нифедипин и/или лабеталол [1].

## Лечение резистентной артериальной гипертензии

Диагноз резистентной к терапии АГ устанавливается, если контроль уровня АД не достигается при лечении с использованием оптимально подобранных доз трех антигипертензивных препаратов первой линии, включая тиазидный диуретик, или если для достижения адекватного контроля АД необходимо применение 4-х и более антигипертензивных препаратов различных классов [1, 48–50]. Согласно рекомендациям На-

ционального института здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)), три препарата, упомянутые выше, должны быть представлены иАПФ или БРА, БКК и тиазидным диуретиком [50]. Также, необходимо предварительно исключить диагнозы псевдорезистентной АГ и «гипертензии белого халата».

Псевдогипертензия у пожилых пациентов определяется как завышение значений САД в результате значительных склеротических изменений артерий, которые приводят к повышению жесткости сосудистой стенки и «несжимаемости» артерий под манжетой тонометра [1, 24]. Диагноз псевдогипертензии подтверждается при измерении истинного внутриартериального давления [1, 24]. Гипертензия белого халата диагностируется при регистрации стойко повышенных значений АД только во время тонометрии на приеме у врача. При проведении тонометрии в домашних условиях или суточного мониторинга артериального давления АД остается в рамках нормы. С развитием псевдорезистентной АГ связаны такие факторы, как низкая приверженность пациентов к назначенной терапии, назначение слишком низких доз антигипертензивных препаратов, неправильная техника проведения тонометрии во время посещения врача, а также необходимость самостоятельно оплачивать покупку лекарств [1, 24, 51]. С развитием резистентной АГ связаны: ожирение, чрезмерное употребление соли и алкоголя, диета с низким содержанием растительных волокон, низкий уровень физической активности, наличие обструктивного апноэ сна, использование кокаина, амфетаминов, НПВС, комбинированных оральных контрацептивов, стероидных препаратов, препаратов, обладающих симпатомиметической активностью (назальные сосудосуживающие препараты и таблетки для похудения), эритропоэтина, лакрицы, растительных препаратов (хвойник), прогрессирующая ХБП, некорректно подобранные дозы диуретиков [1, 24, 50, 52].

Пациентам с резистентной АГ также следует проводить скрининг на наличие вторичных причин гипертензии и соответствующее лечение при их выявлении [1, 24]. Важное значение играет изменение образа жизни, как уже было описано ранее [1, 6, 23].

Среди 205705 пациентов с впервые выявленной АГ, у 1,9% (средний возраст — 60,6 лет) позднее развилась резистентная АГ (медиана 1,5 года от

начала терапии) [53]. Спустя еще некоторое время наблюдения (медиана 3,5 года), у пациентов с резистентной АГ частота сердечно-сосудистых событий составила 47% (33–62%) [53]. Среди 53380 пациентов с АГ и атеросклеротической болезнью сосудов, включенных в международный реестр больных атеросклерозом (REACH), распространенность АГ составила 12,7%. При этом, 4,6% пациентов принимают четыре антигипертензивных препарата и 1,9% принимают пять или более препаратов [54]. У пациентов с резистентной АГ через 4 года наблюдения регистрировалась более высокая смертность от инфаркта миокарда и инсульта, а также более высокая частота госпитализаций по поводу обострения ХСН [54]. Из 614 пациентов с АГ, регулярно наблюдающихся у кардиолога, 40 пациентов (7%) получали четыре антигипертензивных препарата и 9 пациентов (1%) — пять антигипертензивных препаратов [51]. Из 14684 пациентов с АГ, прошедших рандомизацию в группы терапии амлодипином, хлорталидоном или лизиноприлом, у 11,4%, 9,6% и 19,7%, соответственно, была зарегистрирована резистентная АГ [55]. Согласно заявлению АНА в 2018 году [56], распространенность резистентной гипертензии среди 4158 пациентов с АГ составила 17,7% (диагноз был установлен в соответствии с критериями АНА 2008 года) и 19,7% (диагноз установлен в соответствии с рекомендациями 2017 АСС/АНА [1]). Согласно определению 2018 года [1, 56], резистентная АГ определяется у 3,2% взрослых пациентов с АГ в США, принимающих хлорталидон или индапамид, и у 9,0%, принимающих спиронолактон или эплеренон.

Лечение резистентной АГ включает улучшение приверженности к фармакологической терапии, диагностику и лечение вторичной АГ, изменение образа жизни и лечение ожирения и других хронических заболеваний [1, 23]. Если для адекватного контроля АД у пациента, получающего антигипертензивные препараты трех разных классов в достаточных дозах, необходимо назначение дополнительного четвертого лекарственного средства, то рекомендуется добавление АМР [1, 49].

Плохая приверженность пациентов как к изменению образа жизни, так как к приему фармакотерапии является ключевым фактором для лечения резистентной АГ [57–62]. Существуют разные методы для выявления плохой приверженности пациентов к лечению, например, оценка клинического состояния, опрос пациента, самостоятельное написание пациентом отчетов о приеме препаратов;

контроль количества таблеток, которые принимает пациент; проверка продления рецептов; применение специальных устройств, которые контролируют, открывал ли пациент крышку, чтобы взять таблетку; измерения концентрации препаратов в крови и мочи пациента [57–62]. По результатам анализа 24 исследований, распространенность низкой приверженности к лечению среди пациентов с резистентной АГ составила 31,2% [63].

В целом, распространённость низкой приверженности к лечению среди пациентов с резистентной АГ составляет от 20,3% до 41,1% в зависимости от метода оценки [64]. В исследовании, включавшем 76 пациентов с резистентной АГ, принимающих минимум 4 антигипертензивных препарата и прошедших скрининг на концентрацию препаратов в моче, 40 пациентов (53%) не были привержены к лечению [62]. Из этих 40 пациентов, 30% полностью не принимали терапию, а 70% принимали только часть назначенных препаратов [62]. Анализ 62 исследований показал, что для повышения приверженности к лечению можно использовать такие способы, как увеличение доли препаратов, которые пациент может получать бесплатно, дополнительное обучение пациентов и обеспечение необходимой поддержки [59].

### **Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии**

В терапии резистентной АГ упор должен ставиться на прием диуретических препаратов [1, 24]. Задержка натрия и воды являются важными причинами развития резистентной АГ [48, 65, 66]. Замена гидрохлортиазида на тиазидный диуретик более длительного действия, такой как хлорталидон, может обеспечить лучший контроль АД [1, 67]. Эффект диуретических препаратов ослабевает при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [1, 24, 48, 65, 68]. В этом случае рекомендовано применение петлевых диуретиков, таких как фуросемид, каждые 12 часов [1, 24, 65].

Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы также играет значительную роль в развитии резистентной АГ [65, 66, 69]. Терапия низкими дозами эплеренона снижает жесткость аортальной стенки у пациентов с резистентной АГ [70]. Данные исследований свидетельствуют о положительных эффектах АМР, таких как спиронолактона или эплеренона, применяемых в качестве четвертого препарата у пациентов с ре-

зистентной АГ [1, 24, 50, 65, 66, 69–76]. В исследовании PATHWAY-2 спиронолактон показал лучшие результаты, чем плацебо, бисопролол и доксазозин в лечении резистентной АГ [73].

Как уже было отмечено ранее, антигипертензивные препараты должны подбираться в соответствии с другими хроническими заболеваниями, которые присутствуют у пациента. Например, пациенты с ИБС или ХСН должны получать бета-блокаторы. Если сохраняется необходимость в применении дополнительных антигипертензивных препаратов, рекомендовано назначение антагонистов центральных альфа-адренорецепторов, таких как клонидин или метилдопа, или прямых вазодилаторов, таких как гидралазин и миноксидил [1, 24, 50, 76].

При анализе нескольких исследований, включавших в сумме 14 094 пациентов, получавшим терапию антигипертензивными препаратами (the Systolic Blood Pressure Intervention Trial и Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial) у 2710 пациентов была выявлена резистентная АГ (19,2%) [77]. Оптимальным целевым значением САД, при котором снижается риск развития ИМ, инсульта и ХСН, а также риск всех перечисленных исходов + смерти от любых причин, у пациентов с и без резистентной АГ составил < 120 мм рт.ст. [77].

### **Исследования новых препаратов для лечения резистентной артериальной гипертензии**

Сейчас ведутся исследования новых препаратов для лечения резистентной АГ, таких как: ингибиторы альдостеронсинтазы; активаторы последовательности ангиотензин-превращающего фермента 2/ангиотензин (1–7)/MAS; ингибиторы аминокислотидазы центрального действия; ингибиторы вазопептидазы; комбинация ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина II; агонисты рецепторов натрийуретического пептида; ингибиторы растворимого эпоксида гидролазы; агонисты рецепторов вазоактивного антестинального пептида; ингибиторы Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> обменника 3 и ингибиторы бета-гидроксилазы дофамина. Данные препараты обсуждаются отдельно [69, 78–80]. Некоторые из этих препаратов уже были одобрены в США для лечения резистентной АГ.

В двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях сакубитрил/валсартан был более эффективен, чем олмесартан в снижении центрального аортального давления и давле-

ния в плечевой артерии у 454 пациентов с систолической гипертензией и повышенной жесткостью артерий, средний возраст которых составил 67,7 лет [81]. Мета-анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 6028 пациентов, показал, что сакубитрил/валсартан более эффективно, чем БРА снижали АД у пациентов с АГ [82]. Сейчас идут исследования эффективности сакубитрила/валсартана у пациентов с резистентной АГ [81–83].

Многоцентровое открытое исследование фирибастата, ингибитора аминокислотидазы А 2 фазы, включающее 256 пациентов с лишним весом или ожирением (56% черные или пациенты латиноамериканского происхождения) и АГ, показало, что данный препарат эффективно снижает АД [84]. Исследования фирибастата для лечения резистентной АГ продолжаются.

Инструментальное лечение резистентной АГ включает радиочастотную симпатическую денервацию почечных артерий, барорефлекс-активационную терапию, абляцию каротидного тельца и нейроваскулярную декомпрессию [69, 78, 85–92]. Эти инструментальные терапии не были одобрены для лечения резистентной гипертензии в США. Ведутся активные исследования радиочастотной симпатической денервации почечных артерий [85–90]. В исследовании денервации почечных артерий у 535 пациентов с резистентной АГ (контроль — имитация процедуры) не было показано значительного снижения САД в течение 6 месяцев после операции по сравнению с «ложным» вмешательством [85]. В данном исследовании также не было установлено положительного влияния денервации на снижение АД, измеряемого в амбулаторных условиях или при СМАД в течение 6 месяцев после проведения вмешательства по сравнению с «ложной» операцией [86]. Однако анализ 6 исследований, включавших 977 пациентов, показал снижение АД после проведения денервации [90]. Тем не менее, в рекомендациях АСС/АНА 2017 года инструментальные методы терапии не показаны для лечения резистентной гипертензии [1]. В рекомендациях утверждается, что в 2-х рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность симпатической денервации почечных артерий не была доказана [1, 85, 93].

### **Выводы**

Перед постановкой диагноза резистентной АГ необходимо исключить диагнозы псевдорезис-

тентной АГ и «гипертензии белого халата». С развитием псевдорезистентной АГ связаны такие факторы, как: низкая приверженность пациентов к назначенной терапии, назначение слишком низких доз антигипертензивных препаратов, неправильная техника проведения тонометрии во время посещения врача, а также необходимость самостоятельно оплачивать покупку лекарств. Следует также исключать или лечить вторичную гипертензию. Терапия первичной АГ и АГ, ассоциированной с различными хроническими заболеваниями, должна проводиться в соответствии с рекомендациями АСС/АНА по лечению АГ от 2017 года. С развитием резистентной АГ связаны: ожирение, чрезмерное употребление соли и алкоголя, диета с низким содержанием растительных волокон, низкий уровень физической активности, наличие обструктивного апноэ сна, использование кокаина, амфетаминов, НПВС, комбинированных оральных контрацептивов, стероидных препаратов, препаратов, обладающих симпатомиметической активностью (назальные сосудосуживающие препараты и таблетки для похудения), эритропоэтина, лакрицы, растительных препаратов (хвойник), прогрессирующая хроническая болезнь почек, некорректно подобранные дозы диуретиков. Низкая приверженность к назначенной антигипертензивной терапии и к соблюдению мероприятий по изменению образа

жизни являются частыми причинами резистентной к терапии АГ. Лечение резистентной АГ включает улучшение приверженности к фармакологической терапии, диагностика и лечение вторичной АГ, изменение образа жизни и лечение ожирения и других хронических заболеваний. Улучшению контроля АД может способствовать замена гидрохлортиазида на другой тиазидный диуретик с более длительным временем действия, например, клорталидон. Эффект диуретических препаратов ослабевает при снижении СКФ ниже 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В этом случае, рекомендовано применение петлевых диуретиков, таких как фуросемид, каждые 12 часов. Если для адекватного контроля АД у пациента, получающего антигипертензивные препараты трех разных классов в достаточных дозах, рекомендовано добавление четвертого препарата, рекомендуется добавление препарата из класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Для определения других возможных фармакологических (например, сакубитрил/валсартан или фирибастат) и инструментальных подходов к терапии резистентной АГ необходимы дальнейшие клинические исследования.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: e127-e248.
2. Thompson A.M., Hu T., Eshelbrenner C.L., et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305: 913-922.
3. Czernichow S., Zanchetti A., Turnbull F., et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011; 29: 4-16.
4. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2935-2959.
5. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2014; 384: 591-598.
6. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
7. Chiong J.R., Aronow W.S., Khan I.A., et al. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2008; 124: 6-21.
8. Wright J.T., Jr, Williamson J.D., Whelton P.K., et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2103-2116.
9. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 2673-2682.
10. Bundy J.D., Li C., Stuchlik P., et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a

- systematic review of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 775–781.
11. Oparil S., Lewis C.E. Should patients with cardiovascular risk factors receive intensive treatment of hypertension to <120/80 mm target? A protagonist view from the SPRINT trial [Systolic Blood Pressure Intervention trial]. *Circulation.* 2016; 134:1308–1310.
  12. Aronow W.S. Managing hypertension in the elderly: what is different, what is the same? *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19: 67. doi:10.1007/s11906-017-0764-8
  13. Rochlani Y., Khan M.H., Aronow W.S. Managing hypertension in patients aged 75 years and older. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19:88. doi: 10.1007/s11906-017-0785-3
  14. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, the American College of Chest Physicians, and International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 776–803.
  15. Upadhyay A., Earley A., Haynes S.M., et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann intern Med.* 2011; 154: 541–548.
  16. SPS3 Study Group, Benavente O.R., Coffey C.S., et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013; 382: 507–515.
  17. Oparil S. SPS3 evidence supports intensive blood pressure control. *Circulation.* 2016; 133: 552–554.
  18. Emdin C.A., Rahimi K., Neal B., et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313: 603–615.
  19. Margolis K.L., O'Connor P.J., Morgan T.M., et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 3 diabetes: The ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1721–1728.
  20. Soliman E.Z., Byington R.P., Bigger J.T., et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. *Hypertension.* 2015; 66: 1123–1129.
  21. Aronow W.S. Orthostatic hypotension in diabetics in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial. *Hypertension.* 2016; 68: 851–852.
  22. Wang W.T., You L.K., Chiang C.E., et al. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke: traditional and Bayesian network meta-analysis of randomized trials. *Medicine.* 2016; 95: e3302.
  23. Aronow W.S. Lifestyle measures for treating hypertension. *Arch Med Sci.* 2017; 13: 1241–1243.
  24. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J., et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 2037–2114.
  25. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., Aronow W.S., et al. AHA/ACC/ASH scientific statement. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65:1998–2038
  26. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of BP lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009; 338:b1665. doi:10.1136/bmj.b1665
  27. Aronow W.S. Current role of beta blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacotherap.* 2010; 11:2599–2607.
  28. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357:1385–1390.
  29. Freemantle N., Cleland J., Young P., et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 318: 1730–1737.
  30. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342:145–153.
  31. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003; 362: 782–788.
  32. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moya L.A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669–677.
  33. Leon M.B., Rosing D.R., Bonow R.O., et al. Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1981; 48: 131–139.

34. Smith S.C. Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O., et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2432–2446.
35. Pitt B., White H., Nicolau J., et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:425–431.
36. Elkayam U., Amin J., Mehra A., et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1990;82:1954–1961.
37. Goldstein R.E., Boccuzzi S.J., Cruess D., et al. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation*. 1991;83:52–60.
38. Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction  $\geq 40\%$  treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 207–209.
39. Pfeffer M.A., Claggett B., Assmann S.F., et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015; 131: 34–42.
40. Appel L.J., Wright J.T. Jr., Greene T, et al. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 918–929.
41. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358: 1033–1041.
42. Bavry A.A., Anderson R.D., Gong Y., et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2010; 55: 48–53.
43. Turnbull F., Neal B., Algert C., et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1410–1419.
44. Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E., et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015; 385: 2047–2056.
45. Black H.R., Davis B., Barzilay J., et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care*. 2008; 32: 353–360.
46. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A, et al. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: e27–e12
47. Tsai T.T., Nienaber C.A., Eagle K.A. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005; 112: 3802–3813.
48. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008; 117: e510–e526.
49. Tataru A.P., Barry A.R. A systematic review of add-on pharmacologic therapy in the treatment of resistant hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17: 311–318.
50. Myat A., Redwood S.R., Qureshi A.C., et al. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012; 345: e7473.
51. Gandelman G., Aronow W.S., Varma R. Prevalence of adequate blood pressure control in self pay or Medicare patients versus Medicaid or private insurance patients with systemic hypertension followed in a university cardiology or general medicine clinic. *Am J Cardiol*. 2004; 94:815–816.
52. Vongpatanasin W. Resistant hypertension. A review of diagnosis and management. *JAMA*. 2014; 311: 2216–2224.
53. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125: 1635–1642.
54. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis *Eur Heart J*. 2013; 34: 1204–1214.
55. Bangalore S., Davis B.R., Cushman W.C., et al. Treatment-resistant hypertension and outcomes based on randomized treatment groups in ALLHAT. *Am J Med*. 2017; 130: 439–448.
56. Carey R.M., Sakhuja S., Calhoun D.A., et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. Comparison of the 2008 and 2018 American Heart Association Scientific Statements on resistant hypertension. *Hypertension*. 2019; 73: 424–431.
57. Petry N.M., Rash C.J., Byrne S, et al. Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med*. 2012; 125: 888–896.
58. Burnier M., Wuerzner G., Struijker-Boudier H., et al. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013; 62: 218–225.

59. Viswanathan M., Golin C.E., Jones C.D., et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 785–795.
60. Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N., McDonald H.P., Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane database Syst Rev.* 2008; 16: CD000011.
61. Ceral J., Habrdova V., Vorisek V., et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res.* 2011; 34:87–90.
62. Jung O., Gechter J.L., Wunder C., et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013; 31: 766–774.
63. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017; 35: 2346–2357.
64. Durand H., Hayes P., Hasrhen B., et al. Medication adherence for resistant hypertension: assessing theoretical predictors of adherence using direct and indirect adherence measures. *Br J Health Psychol.* 2018; 23: 949–966.
65. Adams M., Bellone J.M., Wright B.M., et al. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension. *Postgraduate Medicine.* 2012; 124: 74–82.
66. Hwang A.Y., Dietrich E., Pepine C.J., et al. Resistant hypertension: mechanisms and treatment. *Curr Hypertens. Rep.* 2017; 56. doi:10.1007/s11906-017-0754-x
67. Ernst M.E., Carter B.L., Geordt C.J., et al. Comparative anti-hypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertens.* 2006; 47: 352–358.
68. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1749–1757.
69. Oparil S., Schmieder R.E. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res.* 2015; 116: 1074–1095.
70. Kalizki T., Schmidt B.M.W., Raff U., et al. Low dose-eplerenone treatment decreases aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *J Clin Hypertens.* 2017; 19: 669–676.
71. Chapman N., Dobson J., Wilson S., et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007; 49: 839–845.
72. Egan B.M., Li J. Role of aldosterone blockade in resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014; 34: 273–284.
73. Williams B., MacDonald T.M., Moran S., et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015; 386: 2059–2068.
74. Williams B., MacDonald T.M., Moran S., et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 464–475.
75. Makai P., IntHout J., Deinum J, et al. A network meta-analysis of clinical management strategies for treatment-resistant hypertension: making optimal use of the evidence. *J Gen Intern Med.* 2017; 32: 921–930.
76. Krieger E.M., Drager L.F., Giorgi D.M.A., et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension. The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal treatment). *Hypertens.* 2018; 71: 681–690.
77. Smith S.M., Gurka M.J., Calhoun D.A., et al. Optimal systolic blood pressure target in resistant and non-resistant hypertension: a pooled analysis of patient-level data from SPRINT and ACCORD. *Am J Med.* 2018; 131:1463–1472.
78. Laurent S., Schlaich M., Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet.* 2012; 380: 593–600.
79. Burnier M. Update on endothelin receptor antagonists in hypertension. *Curr Hypertens. Rep.* 2018; 51. doi:10.1007/s11906-018-0848-0
80. Dhaun N., Webb D.J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 491–502.
81. Williams B., Cockcroft J.R., Kario K., et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertens* 2017; 69: 411–420.
82. Malik A.H., Aronow W.S. Efficacy of sacubitril/valsartan in hypertension. *Am J Ther* 2019; In press. doi:10.1097/MJT.0000000000000925
83. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20. doi: 10.1007/s11886-018-0944-4
84. Ferdinand K.C., Balavoine F., Besse B., et al. Efficacy and safety of fribastat, a first-in-class brain aminopeptidase A inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins. A phase2, open-label, multicenter, dose-titrating study. *Circulation.* 2019; 140: 138–146.
85. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1393–1401.
86. Bakris G.L., Townsend R.R., Liu M., et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:1071–1078.
87. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E., et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017; 390: 2160–2170.

88. Kandzari D.E., Bohm M., Mahfoud F., et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HT-ON MED proof-of-concept randomized trial. *Lancet*. 2018; 391: 2346–2355.
89. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicenter, international, single-blind, randomized, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 2335–2345.
90. Sardar P., Bhatt D.L., Kirtane A.J., et al. Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 1633–1642.
91. Scheffers I.J., Kroon A.A., Schmidli J., et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1254–1258.
92. Lobo M.D., Sobatka P.A., Stanton A., et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:3634–3641.
93. Rosa J., Widimsky P., Waldauf P., et al. Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension: one-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *Hypertens*. 2016; 67: 397–403.

# Возможность использования скрининг тестирования противоаритмических препаратов для выбора дифференцированной терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца

**Олесин А. И.<sup>1</sup>, Константинова И. В.<sup>1</sup>, Зуева Ю. С.<sup>2</sup>, Козий А. В.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВПО «Северо-западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

<sup>3</sup> ФГКУ «442 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

## Авторы

**Олесин Александр Иосифович\***, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

**Константинова Ирина Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

**Зуева Юлия Сергеевна**, врач-кардиолог кардиологического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

**Козий Анастасия Викторовна**, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Федерального Государственного Казённого Учреждения «442 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ», Санкт-Петербург, Россия.

**Цель исследования** — определение дифференцированной терапии желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у пациентов без структурных изменений сердца путем скрининг тестирования противоаритмических препаратов.

**Материал и методы.** Наблюдалось 214 пациентов без структурных изменений сердца в возрасте от 19 до 45 лет с ЖЭ III–V классов, согласно классификации В. Раун с субъективным ощущением аритмии и сохраненной сократительной функцией сердца. Всем пациентам после проведения суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) выбор потенциально эффективных противоаритмических препаратов для устранения ЖЭ проводился методом их скрининг тестирования. Метод заключается в следующем: при увеличении скорректированного индекса экстрасистолии после третьего приема препарата в сравнении с исходными данными ≥ 2 относительных единиц, данный индекс считается потенциально эффективным.

ным. Точность выбора (ТВ) тестируемых препаратов оценивалась по данным суточного мониторирования ЭКГ после проведения короткого курса терапии каждого тестируемого антиаритмического средства на протяжении не менее 5 дней. При выявлении у одного пациента потенциальной противоаритмической активности нескольких антиаритмических средств, для устранения эктопии выбирался препарат с максимальным уменьшением количества ЖЭ в сравнении с исходными данными после проведения короткого курса терапии. Конечной точкой наблюдения являлось продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта используемых противоаритмических средств.

**Результаты.** У 50,47% пациентов положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум, у 38,32% — к трем, у остальных — к четырем противоаритмическим препаратам. ТВ выделения потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца составила в среднем более 90%. У 79,90% пациентов положительный противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся более 1 года (в среднем  $3,8 \pm 0,08$  лет). Длительность сохранения положительного клинического эффекта в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными результатами скрининг тестирования противоаритмических препаратов ( $r=0,94$ ).

**Заключение.** У всех пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ потенциальный положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум и более препаратам. ТВ потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у этих пациентов составила в среднем более 90%.

**Ключевые слова:** желудочковая экстрасистолия; дифференцированный выбор антиаритмической терапии.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 12.05.2020

Принята: 26.08.2020

## The possibility of using screening testing for antiarrhythmic medication for ventricular premature complexes differential therapy selection in patients without cardiac structural changes

A.I. Olesin<sup>1</sup>, I.V. Konstantinova<sup>1</sup>, Yu.S. Zueva<sup>2</sup>, A.V. Kozyi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> The Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

<sup>2</sup> St. Elizabeth's Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution "442 District Military Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

### Authors

**Alexander I. Olesin**, M.D., doctor of sciences, professor of the Department of the Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

**Irina V. Konstantionva**, M.D., Ph.D., docent of the Department of the Internal Medicine and cardiology named after M.S. Kushakovskiy of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

**Yulia S. Zueva**, M.D., cardiologist of the Department of Cardiology of St. Elizabeth's Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

**Anastasia V. Kozyi**, M.D., Ph.D., cardiologist of the Federal State Budgetary Institution «442 District Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

### Abstract

**Objective.** To determine the differential therapy of ventricular extrasystoles (VEs) in patients without cardiac structural changes by screening testing of antiarrhythmic drugs.

**Materials and Methods.** The study included 214 patients without cardiac structural changes aged 19 to 45 years with VE III—V classes, according to B. Rayn classification with subjective sensation of arrhythmia and preserved contractile function of the heart. All patients underwent daily electrocardiography monitoring, followed by the selection of potentially effective antiarrhythmic drugs for VEs elimination using screening testing method. The method considered potentially effective when corrected extrasystole index increased by  $\geq 2$  relative units after the third dose of medication compared with the initial data. The

*accuracy of the choice (AC) was evaluated according to daily electrocardiography monitoring after a short course of therapy for each tested antiarrhythmic medication for at least 5 days. In case of antiarrhythmic activity of several medications in one patient, a medication with the most pronounced VE number reduction compared with the initial data after a short course of therapy was selected to eliminate ectopic beat. The endpoint of observation was the duration of preserved positive antiarrhythmic effect of the antiarrhythmic medication.*

**Results.** *50.47% of patients had positive antiarrhythmic effect of two, 38.32% — of three, and the rest — of four antiarrhythmic medications. AC of potentially effective drugs for eliminating VE in patients without cardiac structural changes was over 90%. In 79.90% of patients, positive antiarrhythmic effect of VE therapy persisted for over 1 year (an average of  $3.8 \pm 0.08$  years). The duration of positive clinical effect for 1 year and higher correlated with the positive results of screening testing of antiarrhythmic drugs ( $r = 0.94$ ).*

**Conclusion.** *All patients without cardiac structural changes with VE had potential positive antiarrhythmic effect for 2 and more drugs. AC of potentially effective drugs for elimination of VE in these patients averaged over 90%.*

**Key words:** *ventricular extrasystole, differential antiarrhythmic therapy selection*

**Conflict of Interest:** None declared.

## Список сокращений

ЖЭ	— желудочковая экстрасистолия	ПДИкор. ЖЭ	— скорректированный предэктопический интервал желудочковой экстрасистолии
ИЭ и ΔИЭкорр.	— индекс экстрасистолии и скорректированный индекс экстрасистолии	ППЗ	— положительная прогностическая значимость
ЛЖ	— левый желудочек	ТВ	— точность выбора
ЛЖЭ и ПЖЭ	— лево- и правожелудочковая экстрасистолия	ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ЛО	— линейное отклонение	ЭКГ	— электрокардиограмма

## Введение

Лечение желудочковых нарушений сердечного ритма, в том числе желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), является одной из сложных задач, часто совпадающей с предупреждением таких угрожающих жизни аритмий, как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [1,2]. При частой и устойчивой экстрасистолии для выбора наиболее эффективного препарата используется тестирование противоаритмических средств, заключающееся в оценке частоты и характера преждевременных комплексов до и после применения большим антиаритмического препарата, оцениваемого по данным суточного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ), причем эффективность каждого последующего антиаритмика определяется, как минимум, через 5 периодов полувыведения предыдущего [1]. В целом, для определения эффективности одного антиаритмического препарата затрачивается от 4–5 до 10–12 дней [1]. Гипотетически можно предположить, что у одного пациента могут быть эффективными не-

сколько противоаритмических препаратов одного или разных классов. В последнее время предложен метод скрининг тестирования антиаритмических препаратов для определения эффективной противоаритмической терапии экстрасистолии [3]. Метод основан на оценке индекса экстрасистолии (ИЭ), использовавшегося ранее для оценки риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, причем при увеличении скорректированных значений этого индекса, как минимум,  $\geq 2$  относительных единиц в сравнении с исходными величинами после двух- или/или трехкратного приема препарата, исследуемое антиаритмическое средство считается эффективным [3]. Однако использование скрининг способа тестирования для выбора дифференцированной терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца в доступной нам литературе обнаружено не было. Цель исследования — определение дифференцированной терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца путем скрининг-тестирования противоаритмических препаратов.

## Материал и методы

Наблюдалось 214 больных в возрасте от 19 до 45 лет (в среднем  $33,5 \pm 0,95$  лет). Критериями включения являлись: отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ IV–V классов по классификации В. Rayn [1984] [1], субъективного ощущения аритмии, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)  $\geq 52\%$  [4], информированного согласия больного на проведение исследований и лечения. Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний (хронической ревматической болезни сердца, кардиомиопатии, пороков сердца, пролапса митрального клапана, миокардитов, тиреотоксикозов, различных клинических форм ишемической болезни сердца, анемий различного генеза, хронических заболеваний легких, носоглотки, сахарного диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта и т.д.), дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (в первую очередь, диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребление алкоголем и др.), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию ЖЭ, а также другие критерии, в том числе, включающие использование различных стресс-тестов, инвазивной и неинвазивной коронароангиографии, контрастной магнитно-резонансной томографии сердца, описаны ранее [5]. Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили 1–3 суточное мониторирование ЭКГ и эхокардиографическое исследование аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет таких показателей, как ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и других были описаны ранее [1,5].

Всем больным, после проведения суточного мониторирования ЭКГ, для устранения ЖЭ вначале проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, седативную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты и т.д. [1,5]. При отсутствии эффекта выбор терапии ЖЭ проводился путем тестирования противоаритмических средств. По данным суточного мониторирования ЭКГ оценивалась частота и характер желудочковых эктопий до и после применения пациентом антиаритмического препарата в среднетерапевтической дозе на протяжении не менее 4–5 дней [1,2]. Критерием положительного эффекта являлось уменьшение числа экстрасистол на 75% и более в сравнении с их исходной частотой, а также

устранение парных, групповых экстрасистол [1,2]. Для выявления одного или нескольких эффективных препаратов у каждого пациента вначале тестировались средства II класса, затем — I или III классов. Следует отметить, что амиодарон не использовался, так как у пациентов без структурных изменений сердца основным показанием к его применению является снижение сократительной функции сердца [1,5,6]. При устранении ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца учитывался характер эктопии, ее прогностическая оценка, наличие противопоказаний, а также возможное развитие побочных эффектов антиаритмических препаратов [1,2]. При выборе противоаритмической терапии использовался метопролол в дозе 50–100 мг/сутки, пропранолол — 80–160 мг/сутки, карведиол — 25–50 мг/сутки, аллапинин — 50–75 мг/сутки, морицизин — 50–100 мг/сутки, этацинин — 100–150 мг/сутки, пропафенон — 300–600 мг/сутки, соталол — 160–240 мг/сутки. У всех пациентов все препараты применялись, как правило, двукратно до достижения суточной дозы. Тестирование каждого последующего препарата проводилось, как минимум, через 5 периодов полувыведения предыдущего [1,2].

Метод скрининг-тестирования антиаритмических препаратов для определения эффективной противоаритмической терапии экстрасистолии заключался в следующем: всем больным до и после приема каждого препарата, через полпериода его полувыведения, рассчитывался ИЭ по формуле:  $ИЭ = A \div B$ , где ИЭ — индекс экстрасистолии (в единицах), А — линейное отклонение (ЛО) скорректированного предэктопического интервала (ПДИкор.) не менее чем в 20 ЖЭ, рассчитанное отдельно для лево- и правожелудочковой экстрасистолии (ЛЖЭ и ПЖЭ), В — число экстрасистол, используемых для исследования, выраженное в количестве экстрасистол в час [3]. Определение ПДИкор. не менее чем 20 экстрасистол исключает наличие ложноположительных данных в оценке этого показателя [3]. Затем рассчитывали скорректированный ΔИЭ (ΔИЭкорр.) по формуле:  $ΔИЭкорр. n = [(ИЭn - ИЭисх.) \div ИЭисх.] \div \sqrt{N}$ , где ΔИЭкорр. n (в относительных единицах) — изменение ИЭ после каждого последовательного приема одного препарата в сравнении с исходными данными, ИЭисх. — значения ИЭ до использования препарата (исходные данные), ИЭn — через полпериода полувыведения после первого, второго, третьего приема препарата, N — коэффициент, соответствующий количеству

последовательных приемов препарата, то есть после первого приема антиаритмического средства этот коэффициент составил «1» [ДИЭкорр.<sub>1</sub>] после второго — «2» [ДИЭкорр.<sub>2</sub>], после третьего — 3 [ДИЭкорр.<sub>3</sub>]. Тестируемый препарат считался эффективным при ДИЭкорр.<sub>3</sub> ≥ 2 относительных единиц [3]. Учитывая вариабельность регистрации ЖЭ в течение суток [1,2], у всех пациентов определение ИЭ проводилось по данным 1–3 суточного мониторинга ЭКГ.

Выбор терапии ЖЭ, определенный по данным суточного ЭКГ, сопоставлялся с потенциально эффективными антиаритмическими препаратами, выявленными на основании изменения ИЭ [3]. При наличии у одного пациента положительного эффекта нескольких антиаритмических средств, для устранения эктопии выбирался препарат с максимальным уменьшением количества ЖЭ в сравнении с исходными данными, полученными, согласно результатам суточного мониторинга ЭКГ. Для исключения аритмогенного действия антиаритмической терапии всем больным при назначении противоаритмических средств, особенно препаратов Ic класса, вначале их приема и при дальнейшем применении не реже 1 раза в 3–4 дня на протяжении 7–14 дней повторно проводилось суточное мониторирование ЭКГ [1,2].

Точность выбора (ТВ) потенциально эффективного препарата определялась по формуле:  $TB = (ИП + ИО) / (ИП + ИО + ЛП + ЛО)$ , где ТВ — точность выбора потенциально эффективного антиаритмического препарата, определенного на основании выявления ДИЭкорр.<sub>3</sub> ≥ 2 относительных единиц (в %), ИП — истинно положительные, ИО — истинно отрицательные, ЛП — ложно положительные, ЛО — ложно отрицательные результаты, полученные по данным суточного мониторинга ЭКГ, проводимого до и после короткого курса терапии противоаритмическим средством.

Конечной точкой наблюдения являлось продолжительность сохранения положительного антиаритмического эффекта используемых противоаритмических средств. Все исследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, проводились не реже 1 раза в 3–4 месяца, контроль за состоянием пациентов, регистрацию ЭКГ — 1 раз в месяц. Регулярный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений пациенты осуществляли самостоятельно. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия «t» Стьюдента,  $\chi^2$ , а также стандартных пакетов программ «Statistica», версия 11.0.

## Результаты

При включении в исследование количество ЖЭ за сутки наблюдения у наблюдавшихся пациентов составило от 5570 до 36 150 экстрасистол (в среднем  $20\,850 \pm 10\,98$  экстрасистол), ФВ ЛЖ — от 53 % до 75 % (в среднем  $64,27 \pm 0,79$  %), что соответствовало пределам колебаний нормальных величин значений этого показателя [4]. У 32 (14,95 %) пациентов при включении в исследование было выявлено от 6 % до 15 %, у остальных — более 15 % ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения. У 76 (35,51 %) пациентов были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. У 106 (49,53 %) пациентов была выявлена ЛЖЭ, у остальных — ПЖЭ ( $p > 0,05$ ), у 84 (39,25 %) — полиморфная, у остальных — мономорфная ЖЭ ( $p > 0,05$ ).

Результаты тестирования противоаритмических препаратов у обследованных пациентов представлены в таблице. Как видно из представленных данных, чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость (ППЗ) ДИЭкорр.<sub>3</sub> ≥ 2 относительных единиц при выделении потенциально эффективных препаратов для терапии ЖЭ составили в среднем более 86 %,

Таблица

**Результаты тестирования противоаритмических препаратов у обследованных пациентов\***

Препарат	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЗ, %	ТВ, %
Метопролол, n = 214	90,41 %	94,32 %	89,19 %	92,99 %
Пропранолол, n = 212	91,30 %	97,28 %	91,30 %	96,22 %
Карведиол, n = 214	87,10 %	97,81 %	87,10 %	96,26 %
Аллапинин, n = 214	91,67 %	95,45 %	88,79 %	94,39 %
Морицизин, n = 206	90,57 %	97,39 %	92,31 %	95,63 %
Этацин, n = 212	94,92 %	92,71 %	94,12 %	93,93 %
Пропафенон, n = 214	93,06 %	94,36 %	89,33 %	93,93 %
Соталол, n = 204	86,27 %	96,07 %	88,00 %	93,63 %

**Примечание.** \* — потенциальный положительный эффект тестируемого препарата определялся при ДИЭкорр.<sub>3</sub> ≥ 2 относительных единиц.

а ТВ — 90%. При анализе изменений ДИЭкорр.1–10 было выявлено, что при истинно положительном результате терапии ЖЭ увеличение этого индекса было после первого и второго приема препаратов было обусловлено за счет преимущественного увеличения ЛО ПДИкор. ЖЭ ( $r=0,87$ ), а после третьего и последующих приемов — вследствие уменьшения числа регистрируемых экстрасистол ( $r=-0,85$ ). Уменьшение количества ЖЭ после короткого курса терапии при истинно положительных и ложно отрицательных результатах тестирования антиаритмических препаратов достоверно не различались и составили 76–99% (в среднем  $88,5 \pm 0,8\%$ ) и 76–96% (в среднем  $86,2 \pm 1,6\%$ ) соответственно ( $p > 0,05$ ).

У 108 (50,47%) пациентов положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум, у 82 (38,32%) — к трем, у остальных — к четырем противоаритмическим препаратам. У 24 (11,21%) для устранения ЖЭ был использован метопролол, у 22 (10,28%) — пропранолол, у 12 (5,61%) — карведиол, у 26 (12,15%) — аллапинин, у 34 (15,89%) — морицизин, у 60 (28,04%) — этацизин, у 75 (35,05%) — пропафенон, у остальных — соталол.

Положительный клинический эффект использования препаратов II класса высоко коррелировал с ЛО ПДИкор.  $\geq 11$  м/с полиморфной ЖЭ ( $r=0,88$ ), в то время как применение препаратов I и III классов — с ЛО ПДИкор.  $\leq 10$  м/с мономорфной ЖЭ ( $r=0,84$ ).

У 43 (20,10%) пациентов противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся в течение менее 1 года (в среднем  $0,7 \pm 0,04$  лет), у остальных — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,8 \pm 0,08$  лет) ( $p < 0,05$ ). Продолжительность сохранения положительного клинического эффекта лечения ЖЭ в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными результатами скрининг тестирования противоаритмических препаратов ( $r=0,94$ ).

## Обсуждение

В настоящее время известно, что, несмотря на благоприятный прогноз течения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, согласно классификации В. Bigger (1984) [1], основанием для проведения противоаритмической терапии желудочковой эктопии у пациентов, субъективно ощущающих экстрасистолию, является предупреждение развития аритмогенной кардиомиопатии и фатальных аритмий [1,2,5,6].

Наблюдалось 214 пациентов без структурных изменений сердца в возрасте от 19 до 45 лет с ЖЭ

III–V классов, согласно классификации В. Rayn [1] с субъективным ощущением аритмии, сохраненной ФВ ЛЖ ( $\geq 52\%$ ). У 14,95% пациентов при включении в исследование было выявлено от 6 до 1%, у остальных — более 15% ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов за сутки наблюдения. У 35,51% пациентов были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

Кроме того, при выявлении у пациентов без структурных изменений сердца 10–15% и более ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов при отсутствии эффекта или отказе больного принимать антиаритмические препараты методом выбора терапии ЖЭ является радиочастотная абляция аритмогенного очага [2,7]. Это положение явилось основанием для проведения фармакологической противоаритмической терапии обследованных пациентов.

Известно, что развитие ЖЭ может быть обусловлено различными клеточными механизмами: наличием триггерной активности (ранней или задержанной постдеполяризации), *re-entry* и т.д. [1]. Например, при прогрессирующей гиперполяризации мембран кардиомиоцитов, например, от  $-50$  до  $-60$  mV, отмечается локальное замедление распространения возбуждения с формированием в этой области однонаправленного и/или частотно-зависимого блока распространения возбуждения с явлениями Венкебаха, приводящего к развитию *re-entry* [1].

В настоящем исследовании всем пациентам при отсутствии эффекта применения кардиопротективных средств, при выборе потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ проводилось скрининг-тестирование противоаритмических препаратов на основании изменения ИЭ до и после их применения в среднетерапевтических дозах [3]. ИЭ рассчитывался как отношение ЛО ПДИкор. ЖЭ к числу экстрасистол, используемых для исследования, выраженных в их количестве в час [3]. Учитывая большой разброс количества ЖЭ за сутки наблюдения и, соответственно, значений ИЭ [3], определялся ДИЭкорр.п путем сравнения изменения ИЭ после каждого приема одного препарата с исходными данными, отнесенных к количеству последовательных приемов препарата [3]. У всех пациентов вначале тестировались препараты II класса, затем — средства I или III классов. Амиодарон не использовался, так как у пациентов без структурных изменений сердца основным показанием к его применению является снижение

сократительной функции сердца [1,6]. У всех пациентов каждый препарат применялся, как правило, двукратно до достижения суточной дозы. Тестируемое средство считалось эффективным, если после третьего приема препарата ДИЭкорр.3  $\geq$  2 относительных единиц [3].

Для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов все тестируемые препараты применялись коротким курсом, причем длительность применения антиаритмических средств составила не менее 4–5 дней. У всех пациентов после каждого приема препарата при проведении короткого курса терапии рассчитывался ДИЭкорр. До и после применения противоаритмической терапии проводилось суточное мониторирование ЭКГ, причем критерием положительного эффекта являлось уменьшение числа экстрасистол на 75% и более в сравнении с их исходной частотой, а также устранение парных, групповых экстрасистол [1,2]. Для устранения желудочковой эктопии, при выявлении потенциального положительного эффекта нескольких антиаритмических препаратов, выбирался препарат с максимальным уменьшением количества ЖЭ в сравнении с исходными данными, полученными, согласно результатам суточного мониторирования ЭКГ.

Результаты настоящего исследования показали, что у 50,47% пациентов положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум, у 38,32% — к трем, у остальных — к четырем противоаритмическим препаратам. Чувствительность, специфичность и ППЗ используемого показателя ДИЭкорр.3  $\geq$  2 относительных единиц при выделении потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ составили в среднем более 80%.

В последние годы одной из актуальных проблем остается выбор метода определения противоаритмической терапии ЖЭ. Обобщая известные данные, можно выделить три основных способа выбора противоаритмической терапии ЖЭ. Первым, наиболее часто встречающимся и малоэффективным остается эмпирический метод, основанный на личном опыте врача и данных литературы о эффективности действия препарата, вторым является тестирование антиаритмических препаратов с помощью острых лекарственных проб, но при его использовании достаточно часто наблюдается несоответствие результатов острого лекарственного теста и отдаленного эффекта терапии [1], третьим — является методика проведения 1–3 суточного или непрерывного мониторирования ЭКГ с подбором

антиаритмической терапии ЖЭ при назначении каждого последующего препарата не ранее, чем через пять периодов полувыведения предыдущего, причем противоаритмические препараты назначаются коротким курсом (на протяжении 3–5 дней) в средне терапевтической дозе [1]. Однако последний способ подбора является весьма дорогостоящим, требует достаточно продолжительного времени наблюдения за пациентом и/или пребывания больного в стационаре, а также проведения многократных 1–3 суточных мониторирований ЭКГ.

Согласно результатам, полученным в настоящем исследовании, было выявлено, что при истинно положительном эффекте терапии ЖЭ после первого и второго приема препаратов увеличение ДИЭкорр. было обусловлено за счет преимущественного увеличения ЛО ПДИкор. ЖЭ ( $r=0,87$ ), а после третьего и последующих приемов — вследствие уменьшения числа регистрируемых экстрасистол ( $r=-0,85$ ). Поэтому с помощью предлагаемого метода можно выделить несколько потенциально эффективных препаратов, еще до наступления полного клинического эффекта, оцениваемого по степени снижения количества экстрасистол по данным суточного мониторирования ЭКГ после проведения короткого курса терапии. В отличие от острых проб, предлагаемый способ позволяет оценить эффективность противоаритмического препарата только после, как минимум, третьего его применения. Следует отметить, что истинно положительные результаты тестирования, полученные с помощью предлагаемого метода, были подтверждены данными суточного мониторирования ЭКГ, причем ТВ препаратов составила более 90%.

У 11,21% для устранения ЖЭ был использован метопролол, у 10,28% — пропранолол, у 5,61% — карведиол, у 12,15% — аллапинин, у 15,89% — морицизин, у 28,04% — этацизин, у 35,05% — пропафенон, у остальных — соталол.

Ранее проведенные клинико-экспериментальные исследования показали, что выявленные показатели ЛО ПДИкор. ЖЭ, например,  $\leq 10$  м/с, косвенно подтверждают механизмы «re-entry» и /или формирование патологического эктопического очага, а большая вариабельность этого показателя — наличие триггерных механизмов [3]. Поэтому уже после нескольких приемов антиаритмического препарата при наличии триггерных механизмов уменьшается гиперполяризация мембраны кардиомиоцитов, что проявляется увеличением ПДИкор., затем — уменьшением частоты ЖЭ, а после форми-

рования фронта волны возбуждения, например, по механизму «*re-entry*», она фракционируется, разделяется на дочерние волны, каждая из которых становится независимой, что приводит к появлению на ЭКГ различных ПДИкор. преждевременных комплексов и затем, когда, в конечном итоге, вместо одностороннего блока развивается полный блок проведения, эктопия купируется или наблюдается ее урежение [1,5].

Результаты, полученные ранее, косвенно подтверждаются данными настоящего исследования: положительный клинический эффект использования препаратов II класса высоко коррелировал с ЛО ПДИкор. ЖЭ  $\geq 11$  м/с ( $r=0,88$ ), в то время как применение препаратов I и III классов —  $\leq 10$  м/с ( $r=0,84$ ).

У 20,10% пациентов противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся в течение менее 1 года (в среднем  $0,7 \pm 0,04$  лет), у остальных пациентов — от 1 года до 5 лет (в среднем  $3,8 \pm 0,08$  лет) ( $p < 0,05$ ). Продолжительность сохранения положительного клинического эффекта лечения ЖЭ в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными результатами скрининг тестирования противоаритмических препаратов ( $r=0,94$ ). Следует отметить, что при сохранении антиаритмического эффекта терапии ЖЭ как менее чем в течение 12 месяцев, так и на протяжении 1 года и более уменьшение числа ЖЭ в сравнении с исходными величинами, согласно данным тестирования, полученными по результатам суточного мониторирования ЭКГ, достоверно не различались и в среднем составили 87%. Этот факт, по-видимому, следует учитывать при выборе терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца.

Продолжительность положительного эффекта антиаритмической терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца менее 1 года, вероятно, может быть обусловлена, во-первых, повреждением ионных каналов и/или рецепторов кардиомиоцитов, в частности, в результате развития «оксидативного стресса» [8,9], во-вторых, преждевременные желудочковые комплексы, вероятно, могут являться дебютом развития латентного течения миокардита, кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка и т.д., причем при развитии этих заболеваний фармакотерапия аритмий, как правило, неэффективна или малоэффективна, или ее положительный результат непродолжительный [1,2]. Поэтому у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении, как минимум, 10% и более экстрасистол от общего количества желу-

дочковых комплексов, предикторов формирования аритмогенной кардиомиопатии и жизнеугрожающих желудочковых аритмий, а также отсутствии или непродолжительном положительном эффекте антиаритмической терапии методом выбора лечения ЖЭ, по-видимому, является радиочастотная абляция аритмогенного очага [1, 2, 7].

## Заключение

С помощью предлагаемого способа скрининг-тестирования противоаритмических средств у одного больного за достаточно короткий промежуток времени (до 5–7 дней) можно определить несколько потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ. При использовании этого метода у 50,47% пациентов без структурных изменений сердца положительный антиаритмический эффект был выявлен к двум, у 38,32% — к трем, у остальных — к четырем противоаритмическим средствам. ТВ выделения потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца составила в среднем более 90%. Этот факт важен, так как при снижении антиаритмического эффекта препарата, выбранного по результатам скрининг-тестирования для длительной терапии ЖЭ, а также в случае развития осложнений, в резерве у врача имеется ряд потенциально эффективных средств, позволяющих его заменить, а при необходимости — в короткие сроки провести повторное тестирование.

## Выводы

1. При использовании метода скрининг-тестирования противоаритмических препаратов положительная прогностическая значимость и ТВ потенциально эффективных препаратов для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца составили в среднем более 80% и 90% соответственно.

2. У 79,90% пациентов положительный противоаритмический эффект терапии ЖЭ сохранялся более 1 года (в среднем  $3,8 \pm 0,08$  лет). Длительность сохранения положительного клинического эффекта в течение 1 года и более высоко коррелировала с истинно положительными результатами скрининг тестирования противоаритмических препаратов ( $r=0,94$ ).

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. et al., Elsevier Science; 2018. 5174 p.
2. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.*, 2018; 72(14): 1677–1749. [https://doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.053).
3. Olesin A.I., Konstantinova I.V., Litvinenko V.A., Zueva J.S. The method of choosing the effective antiarrhythmic drug for patients with extrasystole. Patent RU № 2707 261, publ. 25.11.2019, Бул. № 33.—33 p. Russian [Олесин А.И., Константинова И.В., Литвиненко В.А., Зуева Ю.С. Способ выбора эффективного антиаритмического препарата для больных с экстрасистолией. Патент РФ № 2707 261, опублик. 25.11.2019, Бул. № 33.—33 с.]. [http://www.findpatent.ru/patent/270/2707\\_261.html](http://www.findpatent.ru/patent/270/2707_261.html).
4. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(1): P.1–39. [https:// doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003).
5. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Vol. 1. 4th ed. A. J. Camm, T. F. Lüscher, P. W. Serruys, G. Maurer, Oxford University Press; 2019. — 3408 p. ISBN: 0198784902
6. Panizo J.G., Barra S., Mellor G. et al. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.*, 2018; 7(2): 128–134. [https://doi: 10.15420/aer.2018.23.2](https://doi.org/10.15420/aer.2018.23.2)
7. Cronin E.M., Bogun F.M., Maury P. et.al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *J. Arrhythm.*, 2019; 35(3): 323–484. doi: 10.1002/joa3.12185
8. Wang Y., Eltit J.M., Kaszala K. et al. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2014; 11(11): 2064–2072. [https:// doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.022](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.07.022)
9. Sovari A.A. Cellular and molecular mechanisms of arrhythmia by oxidative stress. *Cardiol. Res. Pract.*, 2016; 2016: 9656 078. [http://doi: 10.1155/2016/9656078](http://doi.org/10.1155/2016/9656078)

# Снижение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с острым инфарктом миокарда

**Хоролец Е.В., Шлык С.В.**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России»,  
Ростов-на-Дону, Россия.

## Авторы

**Хоролец Екатерина Викторовна\***, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия.

**Шлык Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия.

**Цель** — изучить особенности пациентов острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты ОИМпST. Оценивали клинико-лабораторную характеристику в динамике госпитального лечения, данные эхокардиографии в зависимости от СКФ  $\geq$  и  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Прогноз госпитальной летальности пациентов рассчитывали по шкале GRACE. Статистическая обработка с применением пакета статистических программ «Statistica 10.0 for Windows».

**Результаты.** Больные ОИМпST со сниженной СКФ составили 22% были старше по возрасту, имели дилатацию левых отделов сердца при наличии сопоставимых гемодинамических, основных биохимических показателей. Пациенты СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имели выше риск развития острой и хронической сердечной недостаточности и более высокий риск госпитальной летальности по шкале GRACE. Независимо от СКФ уровень стимулирующего фактора роста (ST-2) снижался за время стационарного лечения ОИМпST. Выбор хирургической и фармакоинвазивной тактики лечения ОИМпST позволил достичь референтных значений ST-2 на стационарном этапе ведения пациентов.

**Заключение.** Расчёт СКФ необходим пациентам ОИМпST для выбора тактики ведения, оценки риска осложнений. Уровень ST-2, независимо от СКФ, снижался на госпитальном этапе лечения и достигал нормальных значений при чрескожном коронарном вмешательстве и фармакоинвазивной терапии.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, скорость клубочковой фильтрации.

Поступила: 13.05.2020

Принята: 28.08.2020

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Reduced glomerular filtration rate in patients with acute STEMI

E.V. Khorolets, S.V. Shlyk

Rostov State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

### Authors

**Ekaterina V. Khorolets**, M.D., PhD., associate Professor of the Internal Medicine Department, Rostov State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

**Sergey V. Shlyk**, M.D., doctor of sciences, the Head of the Internal Medicine Department, Rostov State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

### Abstract

*Objective of this study was to evaluate the characteristics of patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) depending on the glomerular filtration rate (GFR).*

**Materials and methods.** *Patients with STEMI were included. We assessed the changes in their clinical and laboratory characteristics during their hospital stay and evaluated echocardiographic findings depending on the GFR ( $\geq$  or  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). In-hospital mortality risk was assessed using the GRACE scale. The statistical analysis was performed using the «Statistica 10.0 for Windows».*

**Results.** *Patients with STEMI and reduced GFR comprised 22% of all the patients included, were older, had left atrial and ventricular dilation in the presence of comparable hemodynamic and basic biochemical parameters. Patients with GFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> were at a higher risk of acute and chronic heart failure and in-hospital mortality according to the GRACE scale. Regardless of GFR the reduction of the concentration of the stimulating growth factor ST2 was noted during inpatient treatment of STEMI. Surgical and pharmacoinvasive STEMI management resulted in the normalization of ST2 concentration in hospitalized patients.*

**Conclusion.** *It is important to calculate the GFR in patients with STEMI in order to choose the correct management and assess the risk of complications. The concentration of ST-2 reduced during the hospitalization and returned back to normal values after the percutaneous coronary intervention and pharmacoinvasive therapy regardless of the GFR.*

**Keywords:** *acute myocardial infarction, glomerular filtration rate.*

**Conflict of interest:** none declared.

### Список сокращений

АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОКС	— острый коронарный синдром
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	ОСН	— острая сердечная недостаточность
ДАД	— диастолическое артериальное давление	ОХС	— общий холестерин
ИМ	— инфаркт миокарда	ПЖ	— правый желудочек
КДО	— конечно-диастолический объем	ПП	— правое предсердие
КСО	— конечно-систолический объем	САД	— систолическое артериальное давление
КФК	— креатининфосфокиназа	СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ЛА	— легочная артерия	СН	— сердечная недостаточность
ЛЖ	— левый желудочек	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ЛЖ	— левый желудочек	ТГ	— триглицериды
ЛП	— левое предсердие	ТЛТ	— тромболитическая терапия
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности	ТР	— трикуспидальная регургитация
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности	УО	— ударный объем
ЛР	— легочная регургитация	ФВ	— фракция выброса
МВ-КФК	— МВ-креатининфосфокиназа	ХБП	— хроническая болезнь почек
ОИМ	— острый инфаркт миокарда	ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
ОИМпST	— острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	ЧСС	— частота сердечных сокращений
		ЭхоКГ	— электрокардиография
		ST-2	— стимулирующий фактор роста

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является надзобологическим термином, который характеризуется наличием в течение трех и более месяцев признаков повреждения почек и/или снижением их функции. При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ХБП диагностируется при отсутствии маркеров повреждения почек. Формула СКД-ЕРІ является расчетным методом определения СКФ в клинической практике.

Хорошо известно, что заболевания сердца и почек имеют общие факторы риска: артериальную гипертонию, сахарный диабет, дислипидемию, ожирение. При этом, факторами риска при заболевании почек являются: гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция, которые в свою очередь влияют на риск развития и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

Почечная дисфункция в общей популяции встречается у 12–17%, у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) — 42,9%, острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) — 30,5% [2]. Распространенность ССЗ у пациентов со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Установлена обратная связь между СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и повышением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и госпитализацией пациентов [3]. Частота новых ССО зависит от стадии ХБП, у пациентов 2 стадии составляет 4,8% и увеличивается вдвое при 3–4 стадиях [1].

Снижение СКФ увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов ОКС, острым инфарктом миокарда (ОИМ), после тромболитической терапии (ТЛТ), чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), аортокоронарном шунтировании. При наличии двух факторов сердечно-сосудистого риска в 3,7 раза увеличивает вероятность снижения СКФ до уровня < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами без факторов риска. Примерно 30% пациентов после острого инфаркта миокарда (ОИМ) диагностируют ХБП 3–5 стадии [1, 2]. Снижение СКФ встречается у 30–40% больных ОКС, при кардиогенном шоке — до 70% пациентов. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> считается независимым предиктором смерти от ОИМ, рецидива ИМ, сердечной недостаточности (СН), инсульта и кровотечений при ОКСпST и ОКСбпST [4].

Выполнение ЧКВ улучшает исход пациентов ОКС. При этом, использование контрастных веществ может привести к нарушению функции почек [5]. Оценка функции почек у больных ОКС считается важным прогностическим фактором [6]. Наличие ХБП подразумевает ограничения медикаментозной терапии и возможностей проведения хирургических вмешательств. Снижение функции почек располагает к развитию кровотечений на фоне приема антитромботических препаратов [7–9], неблагоприятному исходу при реваскуляризации миокарда. У таких пациентов интраоперационная смертность при аортокоронарном шунтировании возрастает более чем в семь раз.

Для оценки прогноза пациентов ОИМ используются шкалы риска госпитальной летальности, лабораторные маркеры. Одним из современных лабораторных маркеров прогноза является стимулирующий фактор роста (ST-2). ST-2 лабораторный показатель прогноза и стратификации риска развития СН, неблагоприятных исходов и развития ССЗ [10]. Уровень ST-2 не зависит от причины СН, возраста, массы тела [11], изменяется на фоне лечения пациентов, что можно использовать в качестве мониторинга заболевания и терапии [12]. По данным Kohli P. et al. (2012), высокий уровень ST-2 > 35 нг/мл у больных ОКС прогнозировал в три раза более высокий риск смерти от ССЗ и развитие СН в течение 30 дней и первого года наблюдения пациентов.

На наш взгляд интерес представляет изучение пациентов ОИМпST в зависимости от функционального состояния почек на стационарном этапе лечения с оценкой уровня ST-2.

Цель — изучить особенности пациентов острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в зависимости от СКФ.

## Материал и методы

В исследование включено 150 пациентов с диагнозом ОИМпST. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежущей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинской Декларации. У всех участников было получено письменное информированное согласие до включения. Учитывая данные национальных рекомендаций РКО (2007), у больных подтвержден диагноз ОИМпST по данным клинических проявлений, динамики электрокардиограмм (ЭКГ) и лабораторным маркерам некроза миокарда: тропонина I, крeтининфосфокиназы (КФК), МВ-КФК. Критерии

включения пациентов: возраст 45 лет и старше, наличие артериальной гипертензии, острая сердечная недостаточность (ОСН) по классификации T.Killip II–IV степени, первые сутки заболевания. Критерии исключения: ранее известные состояния, такие как: печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, женщины фертильного возраста, онкологические заболевания, сахарный диабет первого и второго типа, системные заболевания соединительной ткани, инфекционные заболевания. Оценивали объективные данные: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Лабораторные показатели биохимического анализа крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСЛ), мочевины, креатинина, данные липидограмм, маркеры некроза миокарда, электролиты. Оценивали в плазме уровень ST-2 иммуноферментным методом (с помощью тест-систем фирмы Presage ST2 AssayCriticalDiagnostics, UC).

Все пациенты ОИМпСТ наблюдались в динамике госпитального этапа лечения: на визите 1 — при госпитализации больных в кардиологическое отделение и визите 2 — при выписке из стационара. Больные получали медикаментозную терапию и реперфузионную терапию: догоспитальную ТЛТ, первичное ЧКВ, фармако-инвазивную терапию (ТЛТ+ЧКВ).

Рассчитывали СКФ по формуле СКD-EPI мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, учитывая пол, возраст, расовую принадлежность, уровень креатинина в крови. По шкале Globalregistryofacute coronary events (GRACE) оценивали прогноз госпитальной летальности: <126 баллов — низкий риск (<2%) госпитальной летальности; 126–154 балла — средний риск (2–5%); >154 баллов — высокий риск (>5%). Всем пациентам выполнялась электрокардиография (ЭхоКГ) с учетом показателей: размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), левого желудочка (ЛЖ), правого желудочка (ПЖ), конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ), давления в легочной артерии (ЛА), пик Е, пик А, соотношение Е/А, степень трикуспидальной регургитации (ТР), легочной регургитации (ЛР). Все пациенты были разделены на группы в зависимости от СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Статистический анализ полученных данных с применением пакета статистических программ

«Statistica 10.0 for Windows». Статистические различия оценивали с помощью непараметрических критериев Mann-Whitney. Корреляционные взаимосвязи оценивались с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Количественные данные представлены в виде средних значений М±m. Статистически значимыми различия считали при p<0,05.

## Результаты

Общая характеристика пациентов ОИМпСТ: средний возраст 61,69±0,96 года, САД 135,42±2,25 мм рт.ст., ДАД 81,86±1,21 мм рт.ст., ЧСС 81,61±1,51 уд./мин. Лабораторные данные: АЛТ 45,03±2,57 ЕД/л, АСТ 86,26±8,73 ЕД/л, мочевины 9,76±1,44 ммоль/л, креатинин 84,45±2,68 ммоль/л, рассчитывали СКФ 81,17±1,98 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Кардиомаркеры некроза: тропонин I 13,22±1,40 нг/мл, активность креатининфосфокиназы (КФК) 320,23±35,56 ЕД/л, МВ креатининфосфокиназы (МВ-КФК) 61,63±14,92 ЕД/л. Показатели липидограммы: общий холестерин (ОХС) 5,74±0,11 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) 2,87±0,06 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) 1,33±0,02 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 1,74±0,09 ммоль/л. По шкале госпитальной летальности GRACE рассчитан средний балл 162,26±2,58, что соответствует высокой риску больных ОИМпСТ.

В группу со сниженной СКФ вошли 22% (n=33), а сохранной СКФ 78% (n=117) пациентов ОИМпСТ. Больные с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> были старше 69,48±2,01 лет (p<0,05), но имели сопоставимые гемодинамические данные: САД 132,18±5,54 мм рт.ст., ДАД 80,21±3,50 мм рт.ст., ЧСС 81,84±3,45 уд./мин. по сравнению с пациентами СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: 60,26±1,11 лет, САД 135,77±2,43 мм рт.ст., ДАД 82,69±1,21 мм рт.ст., ЧСС 81,89±1,67 уд./мин. (p>0,05). Больные со сниженной СКФ имели выше риск госпитальной летальности по шкале GRACE 181,15±5,84 по сравнению с группой сохранной СКФ 159,83±2,79 баллов (p<0,05).

Таким образом, пациенты ОИМпСТ со сниженной СКФ были старше и имели более высокий риск госпитальной летальности по шкале GRACE.

Изучались биохимические данные пациентов ОИМпСТ в зависимости от СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Показатели пациентов со сниженной СКФ: АСТ 83,46±24,18 ЕД/л, АЛТ 41,17±5,50 ЕД/л, мочевины 10,38±2,94 ммоль/л, КФК 319,78±90,19 ЕД/л, МВ-КФК 101,08±61,57 ЕД/л и сохранной СКФ: АСТ 87,04±8,99 ЕД/л, АЛТ

46,09±2,91 ЕД/л, мочевины 9,5±1,64 ммоль/л, КФК 320,36±37,89 ЕД/л, МВ-КФК 49,94±6,65 ЕД/л не отличались ( $p>0,05$ ). При СКФ сниженной: уровень креатинина 118,67±7,57 ммоль/л, средняя СКФ 46,09±1,87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и сохранной СКФ: креатинин 75,01±1,97 ммоль/л, СКФ 90,87±1,54 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имели статистически значимые различия ( $p<0,05$ ). Показатели липидного обмена в группе, сниженной СКФ: уровень ОХС 5,89±0,23 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,11±0,14 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,40±0,05 ммоль/л, ТГ 1,51±0,12 ммоль/л были сопоставимы с группой пациентов сохранной СКФ ОХС 5,70±0,12 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,80±0,07 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,31±0,03 ммоль/л, ТГ ммоль/л 3,67±1,32 ммоль/л ( $p>0,05$ ). Значения тропонина I (13,81±3,51 и 13,05±1,51 нг/мл), уровень натрия (137,84±4,42 и 140,99±0,38 ммоль/л) не имели особенностей у пациентов в анализируемых группах, соответственно ( $p>0,05$ ). Значения калия выше (5,60±1,15 ммоль/л) у пациентов при сниженной СКФ по сравнению с группой пациентов СКФ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (калий 4,24±0,05 ммоль/л ( $p<0,05$ )).

Оценка прогноза пациентов на госпитальном этапе является актуальной задачей. Нами проведен корреляционный анализ между СКФ и риском развития ОСН, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), шкалой госпитальной летальности GRACE. Получены отрицательные корреляции СКФ со степенью ОСН пациентов ОИМпСТ ( $r=-0,48$ ;  $p=0,001$ ), степенью прогрессирования ХСН ( $r=-0,23$ ,  $p=0,038$ ), госпитальной летальностью по шкале GRACE ( $r=-0,48$ ,  $p=0,0001$ ) и неблагоприятным прогнозом на госпитальном этапе лечения ( $r=-0,40$ ,  $p=0,043$ ).

Рассчитана СКФ в зависимости от тактики ведения пациентов ОИМпСТ: группа ТЛТ 75,41±6,25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не имела статистически значимых различий с группой пациентов после первичной ЧКВ 87,04±3,14 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p>0,05$ ) и группой ТЛТ+ЧКВ 74,85±6,96 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p>0,05$ ). СКФ при первичной ЧКВ выше, чем у пациентов с фармакоинвазиной тактикой ведения (ТЛТ+ЧКВ) ( $p<0,05$ ).

Так, оценка СКФ имеет большое значение при выборе тактики ведения, доз лекарственных препаратов у пациентов ОИМпСТ, что в свою очередь оказывает влияние на прогноз пациентов.

Оценка уровня ST-2 на стационарном этапе лечения ОИМпСТ имела свои особенности и отражала прогноз пациентов. В общей группе пациентов ОИМпСТ на визите 1: средний уровень ST-2 составил 70,48±7,80 нг/мл, а при выписке из стационара выявлено снижение значений ST-2 до 35,25±4,70 нг/мл ( $p<0,05$ ). Концентрация ST-2 имела положительную корреляцию с уровнем тропонина I ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ) и отрицательную корреляцию с ФВ ЛЖ ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ). Полученные данные подтверждают взаимосвязь уровня ST-2 с объемом повреждения миокарда, а снижение ST-2 до нормальных значений в динамике лечения отражает прогноз пациентов ОИМпСТ.

На рисунке 1 представлены средние значения уровня ST-2 в динамике стационарного лечения при СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Уровень ST-2 у пациентов ОИМпСТ был сопоставим на визите 1 ( $p>0,05$ ) и визите 2 ( $p>0,05$ ) в изучаемых группах. При этом, обращает внимание, что за время стационарного этапа лечения больных уста-

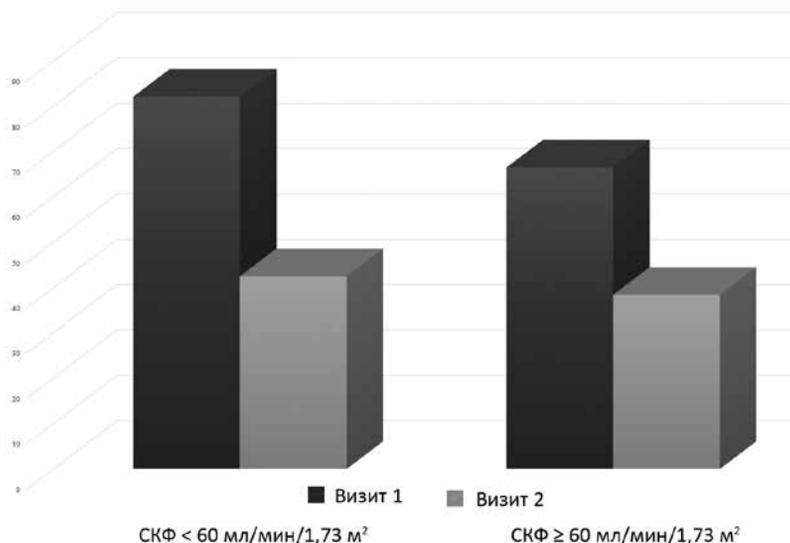


Рис. 1. Средние значения уровня ST-2 в динамике между визитами 1 и 2, при СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p<0,05$ ) и СКФ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p<0,05$ )

новлено снижение уровня ST-2 в группе со сниженной СКФ ( $p < 0,05$ ) и сохранной СКФ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных ОИМпСТ уровень ST-2 снижался в динамике госпитального этапа лечения независимо от СКФ.

Пациенты ОИМпСТ были разделены на группы в зависимости от тактики ведения: медикаментозная терапия, первичное ЧКВ, догоспитальная ТЛТ, ТЛТ+ЧКВ. Уровень ST-2 у пациентов ОИМпСТ был сопоставим в первые сутки заболевания во всех группах тактики ведения ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). В динамике госпитального лечения концентрация ST-2 снижалась за время госпитального лечения в группе медикаментозной терапии ( $p < 0,05$ ), ЧКВ ( $p < 0,05$ ), ТЛТ+ЧКВ ( $p < 0,05$ ); при этом пациенты после первичного ЧКВ и ТЛТ+ЧКВ достигали нормального уровня ST-2, а у пациентов после ТЛТ был без динамики ( $p > 0,05$ ). На 2-м визите уровень ST-2 статистически значимо отличался у пациентов ТЛТ по сравнению с группами первичного ЧКВ ( $p < 0,05$ ) и ТЛТ+ЧКВ ( $p < 0,05$ ).

Как следствие, больные ОИМпСТ после первичного ЧКВ и ТЛТ+ЧКВ достигали референтных значений ST-2 на стационарном этапе лечения, а пациенты, получавшие медикаментозную терапию и догоспитальный ТЛТ, имели высокий уровень ST-2.

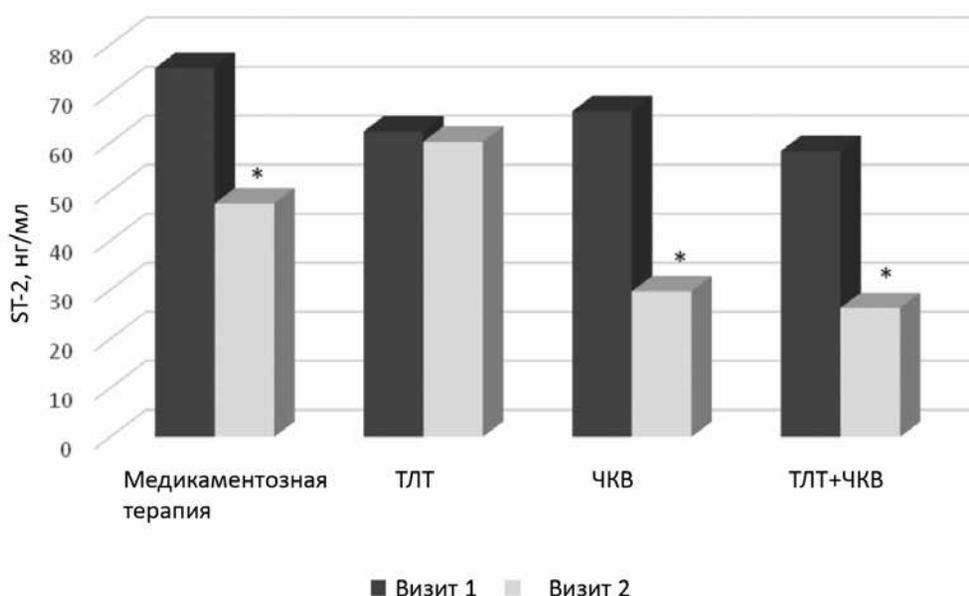
В таблице представлены данные ЭхоКГ у пациентов ОИМпСТ в зависимости от СКФ. Как видно, из таблицы, у пациентов ОИМпСТ со сниженной СКФ было получено увеличение ЛП, КСР ЛЖ, КДР

Таблица

**Эхокардиографические данные пациентов ОИМпСТ в зависимости от скорости клубочковой фильтрации**

Показатель	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> M±m	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> M±m	p
ЛП, мм	45,03±2,20	41,48±0,65	<0,05
ЛЖ КСР, мм	44,41± 2,12	40,98±0,64	<0,05
ЛЖ КДР, мм	56,41±1,74	53,48±0,52	<0,05
КСО, мл	83,45±3,61	73,14±1,48	<0,05
КДО, мл	148,29±5,25	137,86±1,78	<0,05
УО, мл	67,48±2,24	64,36±0,77	>0,05
ФВ, %	46,32±2,12	47,06±0,74	>0,05
Давление ЛА, мм рт.ст.	35,96±2,66	32,77±0,90	>0,05
Е, см/с	48,80±2,72	51,52±1,19	>0,05
А, см/с	62,09±2,91	60,68±1,28	>0,05
Е/А	4,15±3,29	1,84±0,91	>0,05
ПП, мм	35,87±2,32	33,24±0,65	>0,05
ПЖ, мм	32,38±2,4	30,58±0,67	>0,05
ТР, ст	1,06±0,04	1,95±0,90	>0,05
Легочная артерия, мм	29,16±2,47	27,12±0,76	>0,05
ЛР, ст	0,81±0,07	1,92±0,93	>0,05

ЛЖ, КСО ЛЖ и КДО ЛЖ ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами со сохранной СКФ. При этом, другие показатели УО, ФВ, давление в легочной артерии, пик Е и А, соотношение Е/А, параметры ПП и ПЖ были сопоставимы независимо от наличия почечной дисфункции. Рассчитаны статистически значимые корреляции: на фоне снижения СКФ вы-



**Рис. 2.** Динамика уровня ST-2 у пациентов ОИМпСТ в зависимости от тактики ведения.

**Примечание.** Визит 1 — уровень ST-2 сопоставим ( $p > 0,05$ ) во всех группах;

\* —  $p < 0,05$  в динамике лечения групп медикаментозной терапии, ЧКВ, ТЛТ+ЧКВ

явлено увеличение давления в легочной артерии  $g = -0,20$ ,  $p < 0,02$  и снижение пика Е  $g = 0,23$ ,  $p < 0,007$ . Укорочение времени замедления раннего наполнения (пика Е) расценивается как маркер сердечно-сосудистой смертности у пациентов ОИМ.

У пациентов ОИМпСТ со сниженной СКФ выявлено увеличение ЛП, ЛЖ при неизмененных параметрах правых отделов сердца.

## Обсуждение

Известно, что реперфузия у пациентов ОИМпСТ должна быть выполнена максимально быстро. Оценка СКФ является важным фактором безопасности таких больных. На основе определения функции почек решается вопрос о назначении доз антитромбоцитарных препаратов, возможности допустимого объема контрастного вещества. Больные ОИМ и ХБП часто получают высокие дозы антитромбоцитарных препаратов в первые двое суток заболевания, что увеличивает риск кровотечений и других осложнений [13]. На госпитальном этапе расчёт СКФ определяет возможность выполнения коронарографии, коррекцию доз назначения лекарственных препаратов и оценку возможных осложнений.

Полученные результаты совпадают с данными литературы, из этого следует вывод, что снижение СКФ — фактор прогноза ССЗ влияет на увеличение летальности пациентов ОИМ [1]. Контраст-индуцированные нефропатии после выполнения ЧКВ связаны с негативными исходами пациентов ОИМ [13]. В нашем исследовании пациенты со сниженной СКФ имели выше риск госпитальной летальности по шкале GRACE и неблагоприятный прогноз осложнений. Обращает на себя внимание тот факт, что фармакоинвазивная тактика отрицательно влияла на СКФ по сравнению с первичным ЧКВ у больных ОИМпСТ.

СКФ зависит от ряда клинических, лабораторных показателей [1]. Одним из современных маркеров прогноза развития ССЗ и его осложнений является ST-2, значения которого не обусловлены

полом, возрастом, СКФ [11]. Уровень ST-2 у здоровых составляет не более 18 нг/мл, а значение выше 35 нг/мл свидетельствует о повышении риска осложнений ССЗ [14]. Увеличение уровня ST-2 связано со степенью тяжести СН и не зависит от влияния других биомаркеров [15]. Согласно источникам литературы, уровень ST-2 у пациентов ОИМ снижается на фоне лечения, в том числе возможна оценка прогноза заболевания и коррекция терапии в динамике [20]. На стационарном этапе лечения изучаемых больных ОИМпСТ получено снижение значений ST-2 независимо от СКФ. Выбор первичного ЧКВ и фармакоинвазивной тактики позволил снизить уровень ST-2 до нормальных значений, определяя положительный прогноз пациентов ОИМпСТ.

Пациенты ОИМ нуждаются в комплексной оценке факторов риска, объективных и лабораторных данных для необходимости выбора успешной терапии с учетом безопасности и благоприятного прогноза. СКФ является предиктором исхода при медикаментозной и хирургической тактике лечения больных ОИМ [1, 2, 4].

## Заключение

Определение СКФ необходимо при госпитализации пациентов ОИМ для выбора тактики ведения, коррекции доз медикаментозной терапии. Пациенты ОИМпСТ со сниженной СКФ старше по возрасту, имели тенденцию к гиперкалиемии с более высоким риском госпитальной летальности по шкале GRACE и дилатацией левых отделов сердца по данным ЭхоКГ. Стимулирующий фактор роста снижался на госпитальном этапе лечения независимо от СКФ. Хирургическая и фармакоинвазивная тактика ведения пациентов ОИМпСТ приводит к снижению стимулирующего фактора роста до референтных значений на госпитальном этапе лечения, отражая улучшение прогноза пациентов.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Clinical recommendations cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. Russianjournalofcardiology. 2014;8(112): 7–37. Russian [Клинические рекомендации сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;8(112): 7–37. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8>]
2. Zykov M.V. The course and risk stratification of acute coronary syndrome in conjunction with renal dysfunction and various treatment strategies. Complex problems of cardiovascular disease. 2015;3:68–78. Russian [Зыков М. В. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома. Комплексные проблемы сердечно-сосу-

- дистых заболеваний. 2015;3:68–78. doi:10.17 802/2306–1278–2015-3-68-78]
3. Herzog C. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(8): 42–46. doi: 10.1093/ndt/gfm860
  4. Mielniczuk L.M., Pfeffer M.A., Lewis E.F. et al. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2008;155:725–31. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.031>
  5. Wybraniec M.T., Mizia-Stec K., Więcek A. Contrast-induced acute kidney injury: the dark side of cardiac catheterization. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(12): 938–49. <https://pdfs.semanticscholar.org/8ea4/a1217535197b6aeff26d94021b45c25ecfa9.pdf>
  6. Buargub M., Elmokhtar Z.O. Incidence and Mortality of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Study from a Single Coronary Care Unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(4): 752–7. doi:10.4103/1319–2442.185238
  7. Fox K.A., Bassand J.P., Mehta S.R. et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med*. 2007;147:304–10. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.669.6888&rep=rep1&type=pdf>
  8. James S., Budaj A., Aylward P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122:1056–67. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796>
  9. Balashevich N.A., Djuseneva L.B., Zhetspisbaev B.A. et al. Comparative assessment of the functional state of the kidneys in patients with acute coronary syndrome. *Russian journal of cardiology*. 2019;24(3): 48–53. Russian (Балашкевич Н. А., Дюсенова Л. Б., Жетписбаев Б. А., и др. Сравнительная оценка функционального состояния почек у лиц, перенесших острый коронарный синдром. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3): 48–53. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-48-53>)
  10. Dorofeykov V.V. ST2 is a new marker of heart failure and prognosis in patients with cardiovascular diseases. *Laboratory*. 2014;4:18–22. Russian (Дорофейков В.В. ST2 — новый маркер сердечной недостаточности и прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лаборатория*. 2014;4:18–22).
  11. Ho J.E., Chen W.Y., Chen M.H. et al. Common genetic variation at the IL1RL1 locus regulates IL-33/ST2 signaling. *J Clin Invest*. 2013;123(10): 4208–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI67119>
  12. Boisot S., Beede J., Isakson S. et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized HF. *J Card Fail*. 2008;14(9): 732–738. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.06.415>
  13. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkor R. et al. Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Clin Chem*. 2012;58(1): 257–266. doi:10.1373/clinchem.2011.173369
  14. Baba Y., Maeda K., Yashiro T. et al. GATA2 is a critical transactivator for the human IL1RL1/ST2 promoter in mast cells/basophils: Opposing roles for GATA2 and GATA1 in human IL-1RL1/ST2 gene expression. *J Biol Chem*. 2012;287(39):32689–32696. doi: 10.1074/jbc.M112.374876
  15. Wojtczak-Soska K., Pietrucha T., Sakowicz A. et al. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Clinical research*. 2013;9(1):21–26. doi: 10.5114/aoms.2013.3334

# Сравнительный анализ влияния равномерной и высокоинтенсивной аэробной работы в кардиореабилитации спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертензией: рандомизированное контролируемое исследование

**Мирошников А. Б., Смоленский А. В.**

Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Москва, Россия

## Авторы

**Мирошников Александр Борисович\***, кандидат биологических наук, доцент кафедры спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», Москва, Россия.

**Смоленский Андрей Вадимович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», Москва, Россия.

**Цель** — провести сравнительный анализ влияния равномерной и высокоинтенсивной аэробной работы на снижение артериального давления спортсменов силовых видов спорта с артериальной гипертензией (АГ).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 83 представителя силовых видов спорта (бодибилдинга) с АГ. Средний возраст спортсменов-мужчин составил  $31,2 \pm 4,5$  года, а индекс массы тела —  $32,4 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup>. Для выполнения поставленной цели использовались следующие методы: осмотр, опрос, трехкратное измерение артериального давления (АД), эргоспирометрия и методы математической статистики. Спортсмены были рандомизированы на две основные группы: группу НИИТ ( $n=33$ ) и группу МИСТ ( $n=30$ ), а также одну контрольную группу RT ( $n=20$ ). В течение 120 дней (3 раза в неделю) спортсмены группы НИИТ и МИСТ выполняли симультанную физическую реабилитацию.

**Результаты.** После 120 дней физической реабилитации произошло достоверное снижение систолического АД в группах НИИТ и МИСТ на 8,3 мм рт.ст. и 7,7 мм рт.ст., соответственно. Достоверное снижение диастолического АД в группах НИИТ и МИСТ составило 7,9 мм рт.ст. и 8,3 мм рт.ст. соответственно. Снижение АД в контрольной группе не было статистически значимым.

**Заключение.** Несмотря на аналогичные преимущества в кардиореабилитации интервальная работа требовала на 38 % меньше времени, что может существенно сказаться на приверженности к такой неспецифичной для этого спорта вида деятельности и на отсеве участников продолжительной реабилитации.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, интервальная тренировка, бодибилдинг, физическая реабилитация.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 08.05.2020

Принята: 08.09.2020

## A comparative analysis between moderate intensity continuous and high-intensity interval cardio-rehabilitation training in athletes with arterial hypertension: a randomized controlled trial

A. B. Miroshnikov, A. B. Smolensky

Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, Moscow, Russia.

### Authors

**Alexander B. Miroshnikov**, Ph.D., assistant professor of the Department of Sports Medicine of Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, Moscow, Russia.

**Andrey V. Smolensky**, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of Sports Medicine of Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, Moscow, Russia.

**Objective.** To compare the influence of moderate intensity continuous and high-intensity interval cardio-rehabilitation training on blood pressure in athletes with arterial hypertension.

**Materials and methods.** The study included 83 athletes of power sports (bodybuilding) with arterial hypertension. The average age of male athletes was  $31.2 \pm 4.5$  years, and the body mass index was  $32.4 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup>. The following methods were used: examination, questioning, triple measurement of blood pressure, ergospirometry and methods of mathematical statistics. Athletes were randomized into two groups: the HIIT group (n = 33), the MICT group (n = 30), and the control group RT (n = 20). For 120 days (3 times a week), HIIT and MICT athletes performed simultaneous physical rehabilitation.

**Results.** 120 days after physical rehabilitation systolic blood pressure decreased in HIIT and MICT groups by 8.3 mmHg and 7.7 mmHg, respectively. A significant reduction in diastolic blood pressure in HIIT and MICT groups was 7.9 mmHg and 8.3 mmHg, respectively. A decrease of blood pressure in the control group was not statistically significant.

**Conclusion.** Despite similar benefits in cardio-rehabilitation, interval exercise required 38% less time that can significantly affect adherence and exclude some participants of long rehabilitation.

*Key words:* arterial hypertension, interval training, bodybuilding, physical rehabilitation.

Conflict of interests: None declared.

### Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	ССС	— сердечно-сосудистая система
АД	— артериальное давление	ЧСС	— частота сердечных сокращений
АнП	— анаэробный порог	HIIT	— high-intensity interval training
ДАД	— диастолическое артериальное давление	MICT	— moderate-intensity continuous training
МПК	— максимальное потребление кислорода	RT	— Resistance Trainin
САД	— систолическое артериальное давление		
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания		

## Введение

Согласно эпидемиологическим данным, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и инвалидности во всем мире [1, 2]. Люди, у которых развивается ССЗ, не только имеют ряд хронических заболеваний, которые ведут к снижению качества жизни, но и создают тяжелое экономическое бремя для своих семей и общества. Исторически гипотеза «Спортивного сердца» поощряла дихотомический взгляд на адаптацию сердца к спортивным тренировкам, в зависимости от того, была ли физическая активность динамической (бегуны и пловцы), приводящей к «кардиоомегалии» [3] или изометрической (спортсмены силовых видов спорта) с четкими периферическими адаптациями, очевидным увеличением размера сердца и артериального давления (АД) [4]. Сегодня классификация видов спорта в соответствии с их физиологическими потребностями признает большее разнообразие воздействия, в зависимости от физической активности, с акцентом на «градуированный переход» между основными категориями: динамический и статический. Причем спортсмены с преобладанием статического компонента (силовые виды спорта) имеют больший процент ССЗ, так как статические сокращения стимулируют механические и метаболические нарушения в скелетных мышцах, что приводит к значительным и устойчивым изменениям АД [5]. Следовательно, имеет большое практическое значение определить подходящий, немедикаментозный метод для снижения факторов риска ССЗ у спортсменов силовых видов спорта. Непрерывная аэробная тренировка умеренной интенсивности МІСТ считается эффективным способом снижения факторов риска ССЗ [6,7]. Однако в последние годы стал популярен протокол аэробной работы под названием высокоинтенсивная интервальная тренировка HIIT, который включает в себя высокоинтенсивные интервалы аэробной работы (с ЧСС от 80-100 % ЧСС — макс.), которые длятся от 60 до 240 секунд. Многие исследователи показали, что HIIT является одним из наиболее эффективных средств улучшения кардиореспираторной выносливости, сокращения факторов риска ССЗ [8] и снижения АД [9]. Однако аэробная работа («Золотой стандарт» профилактики и лечения ССЗ) не специфична для силового спорта, поэтому она не входит в тренировочные протоколы силовых атлетов. На основании анализа проблемной ситуации, данных современной на-

учной литературы и запросов спортивных врачей (которые используют методы физической реабилитации больных гипертонической болезнью) и гипертонивных спортсменов силовых видов спорта была сформулирована цель исследования.

## Материал и методы

Исследование проходило на базе кафедры спортивной медицины Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма и длилось 120 дней. В исследовании приняли участие 83 представителей силовых видов спорта (бодибилдинг), имеющих спортивную квалификацию КМС, МС в тяжелых весовых категориях с АГ, которым в качестве лечения и профилактики АГ была рекомендована аэробная работа. Спортсмены прекратили на время исследования участие в соревнованиях и были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел на две основные группы: группа HIIT (n=33), группа MICT (n=30) и контрольную группу RT (n=20). Средний возраст спортсменов-мужчин составил  $31,2 \pm 4,5$  года, а индекс массы тела  $32,4 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup>. Все спортсмены дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, согласно этическим стандартам научных исследований в спорте и физической активности 2020 года (выписка из протокола №5, заседание Этического комитета ФГБОУ ВО «РГУФКСМиТ» от 26.10.2017). Для выполнения поставленной цели исследования использовались следующие методы: осмотр, опрос, трехкратное измерение АД (утром с 8:00 до 11:00), эргоспирометрия и методы математической статистики.

## Эргоспирометрия

Ступенчатый тест для определения аэробных возможностей выполнялся на велоэргометре «MONARK 839 E» (Monark A.B., Швеция), нагрузка задавалась, начиная с 20 Вт с увеличением на 20 Вт каждые 2 минуты. Газометрический анализ проводили с использованием газоанализатора «CORTEX» (Meta Control 3000, Германия), выполняющего измерение потребления кислорода и выделения углекислого газа каждый дыхательный цикл. Тест выполняли в темпе  $75 \text{ об} \cdot \text{мин}^{-1}$  до определения максимального потребления кислорода (МПК), анаэробного порога (АнП) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на уровне АнП и мощности pedalирования на МПК по методике Pallarés и соавторов [10].

### Методы математической статистики

Все полученные результаты обрабатывали с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 и пакета прикладных статистических программ для медико-биологических исследований Statistica 10.0/W RUS. Количественные переменные описывались числом участников исследования средним арифметическим значением (M). Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента для парных и непарных выборок. Различия считались статистически значимым при уровне ошибки  $p < 0,01$ .

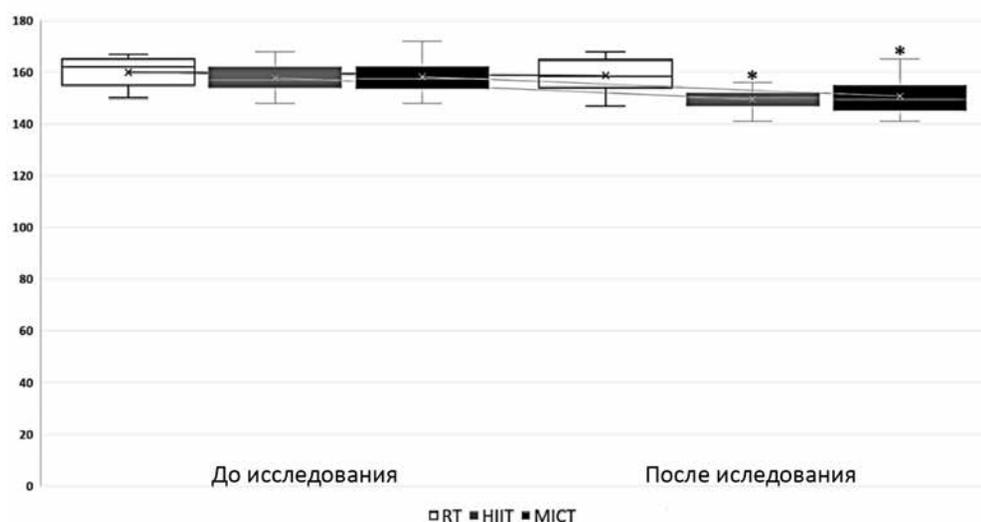
### Протоколы физической активности

Спортсмены всех групп тренировались 120 дней (3 раза в неделю) по следующим протоколам: 1) группа RT: силовая работа в 5 упражнениях с весом отягощения 70–90 % от одного повторного максимума (1 ПМ), от 2 до 8 повторений в 4 подходах. Один цикл выполнения «подход+отдых (до полного восстановления)» составлял 5 минут. Упражнения выполнялись на все основные мышечные группы и включали в себя: жим штанги лежа, приседания со штангой на спине, становая тяга, сгибание предплечий со штангой, разгибание предплечий в тренажере. Время тренировочной сессии составляло 100 минут; 2) группа НИИТ: силовая работа в 5 упражнениях с весом отягощения 70–90 % от 1 ПМ, от 2 до 8 повторений в 3 подходах. Методика выполнения силовой тренировки была идентична с группой RT. После силового протокола была добавлена аэробная работа на велоэргометре, 7 высокоинтенсивных интервалов (на мощности педалирования 100 % от МПК) по 2 минуты и низкоинтенсивные интервалы с ЧСС на уровне 85 % от АНП продол-

жительностью 2 минуты. На ступенчатом тесте при эргоспирометрии была зафиксирована мощность педалирования, при котором ЧСС спортсмена находилась на уровне 85 % от АНП, поэтому давалась рекомендация снижать нагрузку до этой мощности работы. Время тренировочной сессии составляло 103 минуты; 3) группа МИСТ: силовая работа в 5 упражнениях с весом отягощения 70–90 % от 1 ПМ, от 2 до 8 повторений в 3 подходах для упражнения жим штанги лежа и в 2-х подходах для остальных упражнений. Методика выполнения силовой тренировки была идентична с группой RT. После силового протокола была добавлена равномерная аэробная работа на велоэргометре продолжительностью 45 минут с интенсивностью 60–80 % от мощности педалирования на МПК согласно рекомендациям, Американского колледжа спортивной медицины (American College of Sports Medicine (ACSM) 2019 года [11] для людей с АГ. Время тренировочной сессии составляло 100 минут.

### Результаты и обсуждение

Предполагалось, что НИИТ может оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) множества групп населения. В общем случае 33 систематических обзора (включая 25 мета-анализов), охватывающих здоровых людей и людей с осложнениями здоровья показали, что НИИТ улучшил кардиореспираторную работоспособность, антропометрические показатели, сосудистую функцию, функцию сердца и мышечную массу по сравнению с неактивным контролем [12]. Также недавние систематические обзоры и мета-анализы [13–15] показали, что: 1) НИИТ и МИСТ обеспечили



**Рис. 1.** Динамика изменения САД от разных тренировочных протоколов у спортсменов силовых видов спорта  
**Примечание.** Звездочкой (\*) обозначены статистически значимые различия сравниваемых показателей,  $p < 0,01$ .

Таблица

**Динамика изменения АД от разных тренировочных протоколов у спортсменов силовых видов спорта**

Группа (N=83)	САД (мм рт.ст.)			ДАД (мм рт.ст.)		
	0 дней	120 дней	Δ	0 дней	120 дней	Δ
RT (n=20)	159,9±5,5	158,7±6,2	1,3	96,2±3,5	95,9±4,1	0,3
НИИТ (n=33)	157,9±5,1	149,9±4,0	8,3*	96,1±4,8	88,2±4,6	7,9*
МИСТ (n=30)	158,3±6,3	150,6±6,1	7,7*	97,4±5,3	89,1±5,2	8,3*

**Примечание.** Звездочкой (\*) обозначены статистически значимые различия сравниваемых показателей,  $p < 0,01$ .

сопоставимое снижение АД в покое у взрослых с предварительно установленной АГ; 2) НИИТ был связан с большим повышением МПК по сравнению с МИСТ; 3) НИИТ приводит к значительному снижению ночного диастолического АД (ДАД) по сравнению с МИСТ; 4) было обнаружено большее снижение дневного АД при НИИТ по сравнению с МИСТ; 5) снижение систолического АД (САД) на интервальные упражнения не отличалось от ответов на МИСТ сразу или через 60 минут после тренировки; 6) Снижение ДАД и расширение кровотока с интервальной нагрузкой наблюдались лучше через 10–15 минут после тренировки по сравнению с МИСТ. После 120 дней физической реабилитации произошло достоверное снижение САД в группах НИИТ и МИСТ на 8,3 мм рт.ст. и 7,7 мм рт.ст. соответственно (рис. 1).

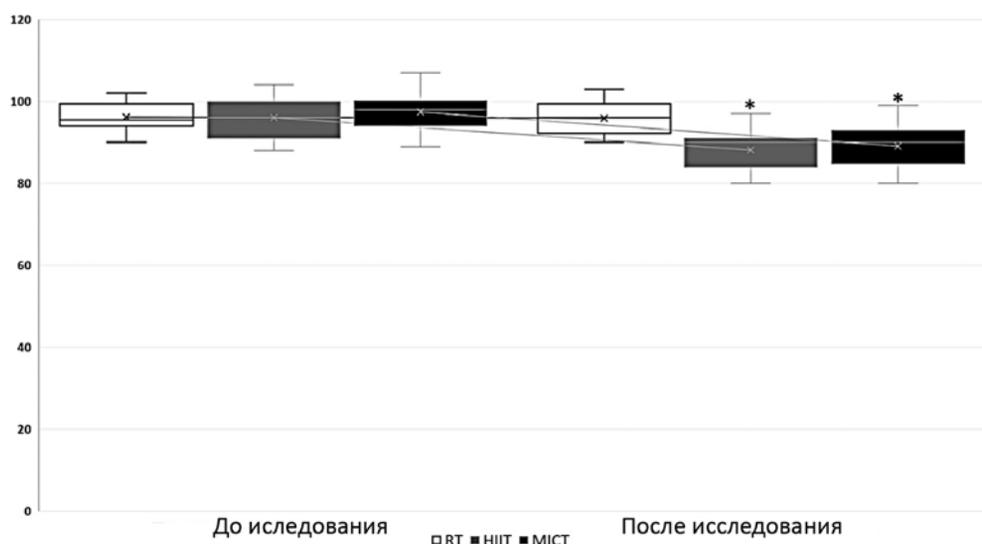
Снижение САД в контрольной группе RT было незначительным (-1,3 мм рт.ст.) и статистически не достоверным. Согласно мета-анализу Smart и его коллег [17], изометрические RT (которых много в программах бодибилдеров) самостоятельно, без аэробной работы дают антигипертензивные преимущества. Однако мы не наблюдали снижение АД в группе RT в течение 120 дней. Разница между группой RT и группами МИСТ и НИИТ была статистически

значимой, а между группами аэробной работы не достоверна. После 120 дней физической реабилитации произошло достоверное снижение ДАД в группах НИИТ и МИСТ на 7,9 мм рт.ст. и 8,3 мм рт.ст. соответственно (рис. 2), а в RT снижение ДАД составило 0,3 мм рт.ст. и не было статистически значимо. Разница в снижении ДАД в группах МИСТ и НИИТ также была недостоверна. Хорошо известно, что снижение АД на 7,5 мм рт.ст. и на 10 мм рт.ст. уменьшает на 46 % и 56 % случаи инсульта и на 29 % и 37 % заболеваемость ишемической болезнью сердца [16].

Сравнительный анализ снижения АД в группах МИСТ и НИИТ показывает, что оба метода достаточно эффективно снижают САД и ДАД (табл.), однако времени затрачивается спортсменами на неспецифичную тренировочную деятельность в группе НИИТ на 38 % меньше.

**Заключение**

Анализ и обобщение источников современной научной литературы, проводимый нами в базах: eLibrary, РИНЦ, PubMed, Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, MEDLINE, SPORT Discus и Scopus не обнаружил исследований, которые позволили



**Рис. 2.** Динамика изменения ДАД от разных тренировочных протоколов у спортсменов силовых видов спорта  
**Примечание.** Звездочкой (\*) обозначены статистически значимые различия сравниваемых показателей,  $p < 0,01$ .

бы нам ответить на ключевые вопросы относительно того, какой метод аэробной работы эффективнее использовать для снижения АД в хартии спортсменов силовых видов спорта с АГ. 120 дней симультанной физической реабилитации с применением HIIT, MICT и RT показали: 1) мы не наблюдали снижения АД в группе RT в течение 120 дней; 2) симультанные комбинации RT+MICT или RT+HIIT аналогично снижают САД в течение 120 дней физической реабилитации на 4,9 % и 5,3 % соответственно; 3) симультанные комбинации RT+MICT или RT+HIIT аналогично снижают ДАД в течение 120 дней физической реабилитации на 8,5 % и

8,2 % соответственно; 4) несмотря на аналогичные преимущества в снижении АД, на HIIT-протокол затрачивалось на 38 % меньше времени, что может существенно сказаться на приверженности к такой неспецифичной для этого спорта вида деятельности и на отсевах участников продолжительной реабилитации. Требуются дальнейшие исследования в данной области.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Nambiar L., LeWinter M.M., VanBuren P.C., Dauerman H.L., Decade Long Temporal Trends in U.S. Hypertension Related Cardiovascular Mortality, *Journal of the American College of Cardiology* (2020),1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.009>
- Niiranen T.J., Vasan R.S. Epidemiology of cardiovascular disease: recent novel outlooks on risk factors and clinical approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016 Jul;14(7):855-69. doi: [10.1080/14779072.2016.1176528](https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1176528)
- Tso J., Kim J.H. Master Endurance Athletes and Cardiovascular Controversies. *Curr Sports Med Rep.* 2020 Mar;19(3):113-118. doi: [10.1249/JSR.0000000000000695](https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000695)
- Stöhr E.J., McDonnell B.J., Cockcroft J.R. Young athletes under pressure? *Heart.* 2019 Aug;105(16):1217-1218. doi: [10.1136/heartjnl-2019-315188](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315188)
- Levine B.D., Baggish A.L., Kovacs R.J., Link M.S., Maron M.S., Mitchell J.H. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 1: Classification of Sports: Dynamic, Static, and Impact: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 1;66(21):2350-2355. doi: [10.1016/j.jacc.2015.09.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.033)
- Hussain S.R., Macaluso A., Pearson S.J. High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training in the Prevention/Management of Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev.* 2016 Nov/Dec;24(6):273-281. doi: [10.1097/CRD.000000000000124](https://doi.org/10.1097/CRD.000000000000124)
- Thompson P.D., Arena R., Riebe D., Pescatello L.S.; American College of Sports Medicine. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep.* 2013 Jul-Aug;12(4):215-7. doi: [10.1249/JSR.0b013e31829a68cf](https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e31829a68cf)
- Su L., Fu J., Sun S., Zhao G., Cheng W., Dou C., Quan M. Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Jan 28;14(1): e0210644. doi: [10.1371/journal.pone.0210644](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210644)
- Way K.L., Sultana R.N., Sabag A., Baker M.K., Johnson N.A. The effect of high Intensity interval training versus moderate intensity continuous training on arterial stiffness and 24h blood pressure responses: A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport.* 2019 Apr;22(4):385-391. doi: [10.1016/j.jsams.2018.09.228](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.09.228)
- Pallarés J.G., Morán-Navarro R., Ortega J.F., Fernández-Elías V.E., Mora-Rodríguez R. Validity and Reliability of Ventilatory and Blood Lactate Thresholds in Well-Trained Cyclists. *PLoS One.* 2016 Sep 22;11(9): e0163389. doi: [10.1371/journal.pone.0163389](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163389)
- Pescatello L.S., Buchner D.M., Jakicic J.M., Powell K.E. et al. Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Jun;51(6):1314-1323. doi: [10.1249/MSS.0000000000001943](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001943)
- Martland R., Mondelli V., Gaughran F., Stubbs B. Can high-intensity interval training improve physical and mental health outcomes? A meta-review of 33 systematic reviews across the lifespan. *J Sports Sci.* 2020 Feb;38(4):430-469. doi: [10.1080/02640414.2019.1706829](https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1706829)
- Costa E.C., Hay J.L., Kehler D.S., Boreskie K.F., Arora R.C., Umpierre D., Sz wajcer A., Duhamel T.A. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports Med.* 2018 Sep;48(9):2127-2142. doi: [10.1007/s40279-018-0944-y](https://doi.org/10.1007/s40279-018-0944-y)
- Way K.L., Sultana R.N., Sabag A., Baker M.K., Johnson N.A. The effect of high Intensity interval training versus moderate intensity continuous training on arterial stiffness and 24h blood pressure responses: A systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport.* 2019 Apr;22(4):385-391. doi: [10.1016/j.jsams.2018.09.228](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.09.228)

15. Price K.J., Gordon B.A., Bird S.R., Benson A.C. Acute cardiovascular responses to interval exercise: A systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci.* 2020 Mar 10:1-15. doi: 10.1080/02640414.2020.1737395
16. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019; 16 (1): 6–31. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системная гипертензия. 2019; 16 (1): 6–31). DOI: 10.26442 / 2075082X.2019.1.190179 DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
17. Smart N.A., Way D., Carlson D., Millar P., McGowan C., Swaine I., Baross A., Howden R., Ritti-Dias R., Wiles J., Cornelissen V., Gordon B., Taylor R., Bleile B. Effects of isometric resistance training on resting blood pressure: individual participant data meta-analysis. *J Hypertens.* 2019 Oct;37(10):1927–1938. doi: 10.1097/HJH.0000000000002105

# Феномен замедленного коронарного кровотока у мужчин молодого возраста с инфарктом миокарда: клинические характеристики и отдаленные результаты

Ткаченко В. В.<sup>1</sup>, Карпунина Н. С.<sup>2</sup>, Прохоров К. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Пермь, Россия.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия.

## Авторы

**Ткаченко Вячеслав Вячеславович**, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Пермь, Россия.

**Карпунина Наталья Сергеевна\***, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия.

**Прохоров Кирилл Владимирович**, врач, ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Пермь, Россия.

**Цель** — выявление клинико-ангиографических характеристик и оценка отдаленных результатов лечения мужчин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме.

**Материал и методы.** По данным коронароангиографии были сформированы две группы в возрасте 25–44 года: 44 мужчины с ангиографическим «У-феноменом» и 25 мужчин — с классической картиной окклюзии коронарной артерии, а также проанализированы факторы риска, лабораторные параметры, данные ультразвукового исследования сердца, выраженность депрессии по шкале Бека и андрогенной дисфункции с использованием опросников AMS и МИЭФ-5. Оценивали выживаемость, повторные острые коронарные события, проведение хирургической реваскуляризации через год.

**Результаты.** В первой группе достоверно чаще встречались мужчины с более высоким индексом массы тела. Существенных различий по показателям липидного спектра не получено. Пациенты второй группы имели значимо более высокие показатели некроза миокарда — Muscle-brain-креатинфосфокиназа (МВ-КФК), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланиновая аминотрансфераза (АЛТ) и более низкую фракцию выброса левого желудочка при выписке — 52,8% [36, 63] против 58,1% [20, 69]. Интенсивность симптомов андрогендефицита по шкале AMS достоверно не различалась в группах. Отсутствие депрессивных симптомов выявлено у 77,3% опрошенных в первой группе и у 68% опрошенных во второй группе. Через 365 дней от индексированного события все пациенты живы без развития больших коронарных событий.

**Заключение.** Мужчины молодого возраста с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ в зависимости от ангиографической картины имеют различный профиль факторов риска и сопоставимые результаты годичной выживаемости. Интенсивность патологического процесса и реакция показателей воспаления при классическом ИМ более выражена. Депрессия, как один из возможных факторов риска, оказалась незначимой в группах с Y-синдромом и с классическим атеротромбозом. Эректильная дисфункция была менее выражена при дистальных нарушениях коронарного кровотока, чем при проксимальных окклюзиях.

**Ключевые слова:** Y-феномен, инфаркт миокарда с подъемом ST, мужчины, факторы риска.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 10.06.2020

Принята: 28.08.2020

## Coronary “slow-flow” phenomenon in young males with STEMI: clinical features and follow-up

V.V. Tkachenko<sup>1</sup>, N.S. Karpunina<sup>2</sup>, K.V. Prokhorov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinical cardiologic Healthcare Centre, Perm, Russia.

<sup>2</sup> E.A.Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

### Authors

**Vyacheslav V. Tkachenko**, the Head of the Cardiac Catheterization Laboratory at the Clinical Cardiologic Healthcare Centre, Perm, Russia.

**Natalya S. Karpunina**, MD, PhD, the professor of the department of internal medicine and cardiology in E.A.Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

**Cyril V. Prokhorov**, the Head of the Clinical cardiologic Healthcare Centre, Perm, Russia.

**Abstract.** Objective of this study was to identify clinical and angiographic characteristics and evaluate long-term treatment outcomes in young male patients with STEMI.

**Materials and methods.** Depending on the coronary angiography results we formed two groups of patients aged 25–44 years: the first consisted of 44 men with the angiographic “Y-phenomenon” and the second of 25 men with the typical pattern of a coronary artery occlusion. We analyzed risk factors, laboratory parameters, echocardiographic findings, the severity of depression according to the Beck scale and the level of androgenic dysfunction according to the AMS and ICEF-5 questionnaires. Survival rates repeated acute coronary events and the prevalence of surgical revascularization after a year of the primary event were evaluated.

**Results.** There were more men with the higher body mass index (BMI) in the first group. No significant differences in lipid profile were identified. Patients in the second group had higher rates of myolysis (MB-CPK, AST, ALT) and a lower left ventricular ejection fraction at discharge — 52.8% [36, 63] versus 58.1% [20, 69]. These findings were statistically significant. There were no significant differences in the level of the androgen deficiency symptoms according to the AMS scale between the two groups. Depressive symptoms were present in 77.3% of the respondents in the first group and in 68% of the respondents in the second group. After 365 days from the indexed event all patients are alive and no large coronary events happened.

**Conclusion.** Young male patients with STEMI have different risk factor profiles and comparable annual survival rates depending on the angiographic picture. The intensity of the pathological process and inflammatory reaction are more pronounced in the classical MI. Depression, as one of the possible risk factors, turned out to be insignificant in groups with Y-syndrome and with atherothrombosis. Erectile dysfunction was less pronounced with distal coronary blood flow disorders than with proximal occlusions.

**Keywords:** Y-phenomenon, STEMI, males, risk factors.

**Conflict of interests:** none declared.

## Список сокращений

АЛТ — аланиновая аминотрансфераза  
АСТ — аспартатаминотрансфераза  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ — инфаркт миокарда  
ИМТ — индекс массы тела

МВ-КФК — Muscle-brain-креатинфосфокиназа  
ОКС — острый коронарный синдром  
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка  
ЭД — эректильная дисфункция

## Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) традиционно относится к группе заболеваний людей среднего и пожилого возраста, однако в последние годы он все чаще возникает в популяции моложе 45 лет. Потенциальные факторы риска поражения артериального русла и миокарда в молодом возрасте различны, нередко представляют сложную дифференциальную задачу для клинициста. Феномен замедления коронарного кровотока или Y-феномен относится к числу недостаточно изученных ангиографических характеристик пациентов с ангинозными приступами, включая больных с различными вариантами острого коронарного синдрома (ОКС). Известно, что такой феномен встречается в 1–7% ангиографий, выполненных при стабильной стенокардии, и свидетельствует о микрососудистом поражении коронарных артерий, связанном с повышением сопротивляемости микроциркуляторного звена [1]. Кроме того, он может способствовать развитию ИМ. Частота встречаемости Y-феномена при ОКС колеблется в пределах 1–5%, причем в типичных случаях это молодые мужчины, часто курильщики, с избыточной массой тела [1]. В связи с относительно малой изученностью и описанным гендерным неравенством целью нашего исследования послужило выявление клинико-ангиографических характеристик и оценка отдаленных результатов лечения мужчин молодого возраста, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

## Материал и методы

Исследование проводили на базе регионального сосудистого центра ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» г. Перми в 2019–2020 гг. К критериям включения относили: возраст 25–44 года, мужской пол, наличие ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ не позднее 12 часов до момента поступления, согласие на проведение коронароангиографии. В качестве критериев невключения были приняты: любые эпизоды ОКС в анамнезе, проведение догоспитального тромболизиса, на-

личие сахарного диабета, врожденных и приобретенных пороков сердца, фибрилляции предсердий, полной блокады левой ножки пучка Гиса, искусственного водителя ритма, патологии мочеполовых органов и гипофиза, нарушение когнитивных функций, не позволяющее работать с опросниками. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В зависимости от данных коронароангиографии были сформированы две группы: первая — 44 мужчины с ангиографическим «Y-феноменом», вторая — 25 мужчин с классической картиной окклюзии в зоне повреждения атеросклеротической бляшки. Под «Y-феноменом» понимали медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном дереве при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии. В группах анализировали факторы риска, лабораторные параметры, данные ультразвукового исследования сердца. Дополнительно определяли выраженность депрессии по шкале Бека и андрогенной дисфункции с использованием опросников AMS и МИЭФ-5 на 3-и сутки от момента поступления в клинику. Через год после перенесенного ИМ в телефонном опросе оценивали выживаемость, повторные острые коронарные события, проведение хирургической реваскуляризации. Полученные данные обрабатывали с применением программного статистического пакета Statistica 6.0, а также выполняли сравнительный, корреляционный анализ данных. Учитывая ненормальное распределение признаков, использовали непараметрические методики расчетов: различия между двумя независимыми группами определяли с использованием U критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) и двухвыборочного критерия Колмогорова-

Смирнова (Kolmogorov-Smirnovtwo-sample test). Для исследования связи двух признаков вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Описательные данные для количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала; для качественных признаков — в виде абсолютной частоты проявления признака (число обследованных), частоты проявления признака в процентах (%). Статистически значимыми во всех расчетах считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, вошедших в исследование, представлены в таблице 1. Следует отметить, что в первой группе достоверно чаще встречались мужчины с более высоким индексом массы тела (ИМТ), в то время как по другим традиционным факторам риска ишемической болезни сердца (ИБС) (курение, отягощенная наследственность) лидировали пациенты из второй группы. Среднее число пораженных коронарных артерий (значимые стенозы более 50%) в первой группе составило 0,3 [0; 2], во второй — 2,9 [1; 6]. У двух пациентов первой группы выявлены

мышечные мосты. Несмотря на сопоставимость по возрасту, мужчины с классическим атеротромбозом отличались более значимым поражением коронарного русла и более длительным «стажем» стабильной стенокардии, что объясняет различия в лекарственной терапии, проводимой до ИМ. По локализации ИМ группы были подобраны однородно.

В ходе госпитализации, помимо традиционного лабораторно-инструментального обследования, пациенты заполняли опросники с целью дополнительной оценки эректильной дисфункции (ЭД) и степени выраженности депрессии. Обоснованием анкетирования служила гипотеза о возможном влиянии андрогенодефицита на ранний дебют ИБС, интерес представлял поиск возможных отличий у мужчин с различным генезом ИМ. Суммарно результаты дополнительных исследований представлены в таблице 2. Следует отметить, что существенных различий по показателям липидного спектра не получено, хотя сравнение проводилось при несопоставимом распределении приема статинов в группах. Кроме того, пациенты второй группы имели значимо более высокие показатели некроза миокарда (МВ-КФК, АСТ, АЛТ) и более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов в группах сравнения

Клинико-демографические показатели	Группа «У-феномен», N=44	Группа «Тромбоз КА», N=25	P <sub>1-2</sub>
Средний возраст, г.	42,4 [32; 45]	43,9 [36; 45]	0,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8 [21,3; 37,9]	26,7 [17,7; 36,1]	0,02
Курение, чел. (%)	19 (43,2)	25 (100)	0,001
Алкоголь, чел. (%)	6 (13,6)	8 (32)	0,002
Отягощенная наследственность по ССЗ, чел. (%)	15 (34,1)	19 (76)	0,000
Гемодинамическизначимое (>50%) стенозирование коронарных артерий, абс.	0,3 [0; 2]	2,9 [1; 6]	0,01
Стаж ИБС > 1 г., чел. (%)	16 (36,4)	19 (76)	0,000
Прием статинов, абс. (%)	12 (27,3)	17 (68)	0,00002
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, абс. (%)	9 (20,5)	18 (72)	0,000
Прием аспирина, абс. (%)	12 (27,3)	18 (72)	0,000

Таблица 2

Параметры лабораторно-инструментальных обследований и результаты анкетирования в группах

Критерии сравнения	Группа «У-феномен», N=44	Группа «Тромбоз КА», N=25	P <sub>1-2</sub>
Общий холестерин, ммоль/л	4,72 [3,9; 6,4]	4,85 [3,7; 6,8]	0,07
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,03 [0,78; 1,12]	1,28 [0,9; 1,3]	0,05
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,90 [2,11; 3,54]	2,96 [2,18; 3,67]	0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,64 [1,4; 2,1]	1,48 [1,47; 2,08]	0,07
Фракция выброса левого желудочка (%; Simpson)	58,1% [20; 69]	52,8% [36; 63]	0,02
ЭД отсутствует, абс. (%)	16 (36,3)	16 (64)	0,01
ЭД легкой степени, абс. (%)	23 (52,3)	7 (28)	0,01
ЭД умеренной степени, абс. (%)	0 (0)	2 (8)	0,3
Симптомы депрессии (шкала Бека), абс. (%)	34 (77,3)	17 (68)	0,08

выписке — 52,8% [36;63] против 58,1% [20;69]. При обработке данных опросника МИЭФ-5 установлено, что в первой группе преобладала ЭД легкой степени (52,3%), ЭД отсутствовала у 36,3% опрошенных, выраженных нарушений не отмечено. Во второй группе ЭД отсутствовала у 28%, а к категории легкой степени относились 64% опрошенных. У 8% отмечена ЭД умеренной степени. Интенсивность симптомов андрогенодефицита по шкале AMS в данной возрастной когорте достоверно не различалась в группах, большая часть пациентов принадлежала к категории слабо выраженных или невыраженных симптомов. Отсутствие депрессивных симптомов выявлено у 77,3% опрошенных в первой группе и у 68% опрошенных во второй группе без достоверной разницы. Результаты по шкалам соматических и когнитивно-аффективных проявлений также оказались сопоставимы в группах.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с Y-феноменом выявлена обратная связь средней силы между уровнем ХС ЛПВП и палочкоядерными нейтрофилами крови ( $R=-0,48$ ,  $p=0,004$ ), а также прямая связь между количеством лимфоцитов, ИМТ и уровнем глюкозы ( $R=0,44$ ,  $p=0,02$ ;  $R=0,39$ ,  $p=0,04$  соответственно). Однако, существенно более выраженные связи между показателями, маркирующими воспаление и липидный спектр, были обнаружены во второй группе. Так, уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности тесно коррелировал с количеством палочкоядерных нейтрофилов ( $R=0,84$ ,  $p=0,00$ ;  $R=0,69$ ,  $p=0,00$ ), лимфоцитов ( $R=0,95$ ,  $p=0,00$ ;  $R=0,85$ ,  $p=0,00$ ) и моноцитов ( $R=0,76$ ,  $p=0,00$ ;  $R=0,71$ ,  $p=0,00$  соответственно).

Согласно телефонному опросу, через 365 дней от индексируемого события все пациенты живы, никому из вошедших в обе группы не выполняли хирургическую реваскуляризацию миокарда. Формирование нарушений ритма сердца не отмечено. Однако во второй группе у трех пациентов диагностирована нестабильная стенокардия со стабилизацией на уровне II функционального класса.

## Обсуждение

Замедление коронарного кровотока, впервые описанное Тамбе и соавт. в 1972 году и получившее название «кардиального Y-синдрома», исходя из возможной роли нейрпептида Y в его патофизиологии, относится к числу редко идентифицируемых ангиографических феноменов, лежащих в основе как рецидивирующих приступов стенокардии,

так и в развитии ИМ [1]. Его распространенность среди больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, поступивших в Региональный сосудистый центр (РСЦ) в течение 2019–2020 гг., составляет, по нашим подсчетам, 3,7% от всех ангиографий, выполненных при данной патологии у мужчин молодого возраста, что вполне соотносится с мировой статистикой, представляющей разброс от 1% до 5,5% при ОКС [2]. Следует отметить, что за прошедшее время появилось достаточное количество работ, посвященных факторам риска развития данного феномена, однако сведений о клинических характеристиках и отдаленных исходах у таких пациентов по-прежнему недостаточно. Результаты нашего исследования практически совпадают с большинством работ в части возможной связи Y-феномена с увеличением массы тела и особенностей болевого синдрома, возникающего не на высоте, а после физической нагрузки [3]. В то же время, по нашим данным число курильщиков среди таких пациентов было существенно ниже, чем у мужчин с классическим атеротромбозом; кроме того, в ходе наблюдения за пациентами не установлено увеличение числа аритмий, включая жизнеугрожающие [3,4]. В литературе нам встретилась работа Özde S. et al., сравнивающая больных с Y-феноменом и феноменом «малоизмененных коронарных артерий», в которой ФВ ЛЖ была существенно ниже в первом случае [5]. Эхокардиография с использованием технологии «speckle-tracking» действительно позволяет обнаружить значительные нарушения характеристик продольной и циркулярной деформации миокарда при Y-синдроме [6]. В нашем случае ультразвуковое исследование выполняли без оценки деформации. Прямых сравнений с классическим ИМ мы не нашли, однако при сопоставимой локализации и степени выраженности острой сердечной недостаточности нами отмечено значимо более выраженное снижение ФВ ЛЖ во второй группе. В целом, судя по маркерам некроза кардиомиоцитов, ФВ ЛЖ и нейтрофильно-лимфоцитарной реакции крови складывается впечатление о более интенсивном патологическом процессе при классическом атеротромботическом ИМ. Связь маркеров воспаления и показателей липидного профиля также оказалась теснее во второй группе.

Поскольку в настоящее время в качестве патофизиологической при развитии Y-синдрома принята концепция повышенного сопротивления микрососудистого русла коронарных артерий в покое, причиной, лежащей в основе этого явления,

может быть дисфункция эндотелиальных клеток [1]. С другой стороны, имеется большое количество доказательств того, что ЭД может быть ранним проявлением ИБС и ее появление можно рассматривать как потенциальный сигнал об имеющемся у пациента сердечно-сосудистом заболевании. Дисфункция эндотелия может служить в таких случаях объединяющей платформой [7]. Работы по изучению ЭД при Y-синдроме практически не встречаются. Согласно результатам нашего исследования, эндотелиальная дисфункция оказалась менее выраженной в этой группе в сравнении с классическим ИМ. Депрессия, как один из возможных факторов риска, была незначимой в обеих когортах.

Отсутствие четкого понимания патогенеза данного синдрома, очевидно, затрудняет и выбор эффективных лекарственных препаратов для улучшения дистального кровотока. К настоящему времени есть данные, что дипиридамо́л и мибефрадил улучшают ангиографически определяемый кровоток у пациентов с Y-синдромом, однако мибефрадил отсутствует на рынке [1]. Единичные работы посвящены внутрикоронарному введению антагонистов кальция (нифедипина) с последующим приемом пероральной формы [8,9]. Тем не менее, у пациентов с подтвержденным ИМ рекомендуется применение стандартного арсенала фармакологических средств с целью лечения в острейшем периоде и профилактики рецидивов заболевания. В проведенном нами исследовании значимых отличий по течению госпитального этапа в группах не получено. Следует отметить достоверно более высокий процент стентирований во второй группе, тем не менее, основные классы лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке, были сопоставимы. Представленный этап клинического наблюдения завершился выполнением телефонного опроса

без изучения предикторов благоприятного течения ИБС. Для повышения мощности исследования в отношении оценки предсказательной ценности различных лабораторно-инструментальных параметров набор материала будет продолжен. Согласно литературным данным, предикторами больших неблагоприятных коронарных событий при Y-синдроме являются: наличие исходной артериальной гипертензии, возраст старше 50 лет, гипергомоцистеинемия и дислипидемия [3,10]. Полагаем, что данный факт следует учитывать при диспансерном наблюдении за такой категорией пациентов.

### Заключение

Таким образом, мужчины молодого возраста с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ в зависимости от ангиографической картины имеют различный профиль факторов риска и сопоставимые результаты годичной выживаемости. Вклад традиционных факторов риска прослеживается у пациентов с атеротромбозом. Интенсивность патологического процесса и реакция показателей воспаления при классическом ИМ более выражена. При равной степени дислипидемии атеросклероз коронарных артерий в группах существенно различается, что, вероятно, объясняет увеличение рецидивов стенокардии во второй группе. Депрессия, как один из возможных факторов риска, оказалась незначимой в группах с Y-синдромом и с классическим атеротромбозом. ЭД была менее выражена при дистальных нарушениях коронарного кровотока, чем при проксимальных окклюзиях.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Sharif-Yakan A., Divchev D., Trautwein U., Nienaber Ch.A. The coronary slow flow phenomena or «cardiac syndrome Y»: areview. Reviews in Vascular Medicine. 2014. Vol. 2, Is. 4. P. 118–122. Russian [Шариф-Якан А., Дивчев Д., Траутвейн У. и др. Феномен замедленного коронарного кровотока, или кардиальный синдром Y (обзор). Кардиология: новости, мнения, обучение. 2015;2:13–19. doi.org/10.1016/j.rvm.2014.07.001].
2. Sanati H., Kiani R., Shakerian F. et al. Coronary Slow Flow Phenomenon: Clinical Findings and Predictors. ResCardiovascMed. 2016;5 (1): e30296:1–5. doi: 10.5812/cardiiovascmed.30296
3. Zhu Xi, Shen H., Gao F. et al. Clinical Profile and Outcome in Patients with Coronary Slow Flow Phenomenon. Hindawi Cardiology Research and Practice Volume. 2019: 9168153. doi.org/10.1155/2019/9168153
4. Seyis S. Effect of Coronary Slow Flow on Intrinsicoid Deflection of QRS Complex. Hindawi Cardiology Research and Practice.2018: 2451581. doi.org/10.1155/2018/2451581
5. Özde C., Aktüre G., Aytekin S. et al. Assessment of the Relationship Between Coronary Flow Rates and Myocardial Perfusion Abnormality in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: An Observational Study in Cardiac

- Syndrome X and Coronary Slow Flow. Observational Study Nucl Med Commun. 2019;40 (11): 1122–1129. doi: 10.1097/MNM.0000000000001080
6. Sanghvi S., Mathur R., Baroopal A. et al. Clinical, demographic, risk factor and angiographic profile of coronary slow flow phenomenon: A single centre experience. Indian Heart Journal. 2018;S290–S294. doi: 10.1016/j.ihj.2018.06.001.
  7. Bondarenko V.M., Dosta N.I., Zhebentyaev A.A. Some pathogenetic aspects of erectile dysfunction. News of Surgery. 2015. Is.2. P. 217–225. Russian: (Бондаренко В.М., Доста Н.И., Жебентяев А.А. Патогенетические аспекты эректильной дисфункции. Новости хирургии. 2015;2:217–225).
  8. Alvarez Ch., Siu H. Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. 2018;6: 1–5. doi: 10.1177/2324709618789194
  9. Mehta Hetal H., Mackenzie M., Fischman David L. et al. The Spontaneous Coronary Slow-Flow Phenomenon: Reversal by Intracoronary Nicardipine. J Invasive Cardiol. 2019;31 (3): 42–45.
  10. Nan Li, Liuyang T., Ren J. et al. Evaluation of Homocysteine in the Diagnosis and Prognosis of Coronary Slow Flow Syndrome. BiomarkMed. 2019;13 (17): 1439–1446. doi.org/10.2217/bmm-2018-0446



# Пациент-ориентированное лечение фибрилляции предсердий: от рекомендаций к практике

**Канорский С. Г., Полищук Л. В.**

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России»,  
Краснодар, Россия.

## Авторы

**Канорский Сергей Григорьевич\***, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, Россия.

**Полищук Лили Владимировна**, очный аспирант кафедры терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, Россия.

*Обзор посвящен важнейшим новым и обновленным положениям рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 года по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, вопросам их применения в клинической практике для обеспечения пациент-ориентированного подхода с акцентом на терапию контроля частоты желудочковых сокращений и ритма сердца.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, контроль ритма сердца, контроль частоты сердечных сокращений.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 22.09.2020

Принята: 21.10.2020

## Patient-centered management of atrial fibrillation: from guidelines to clinical practice

S. G. Kanorskiy, L. V. Polishchuk

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

## Authors

**Kanorskiy G. Sergey**, M.D., Ph.D., Doctor of Sciences, professor, Head of the Internal Medicine Department № 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

**Polishchuk V. Lily**, M.D., PhD Student, Internal Medicine Department № 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

**Abstract.** *The current article discusses the updated European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on diagnosis and treatment of atrial fibrillation and their application in daily patient-centered clinical practice that emphasizes rate and rhythm control.*

**Keywords:** *atrial fibrillation, rate control, rhythm control.*

**Conflict of interest:** None declared

## Список сокращений

ААП	— антиаритмические препараты	CABANA	— Catheter Ablation vs ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation
ДИ	— доверительный интервал	CAPTAF	— Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation
ИЛВ	— изоляция легочных вен	CASTLE-AF	— Catheter Ablation vs Standard Conventional Treatment in Patients With Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation
КА	— катетерная абляция	cTnI-hs	— сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом
ЛЖ	— левый желудочек	DIGIT-HF	— DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure
ОАК	— оральные антикоагулянты	EAST-AFNET 4	— Early treatment of Atrial fibrillation for Stoke prevention Trial
ОКС	— острый коронарный синдром	ESC	— Европейское общество кардиологов
ОР	— относительный риск	EHRA	— Европейская ассоциация сердечного ритма
СН	— сердечная недостаточность	RACE	— Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation
ФВ	— фракция выброса		
ФП	— фибрилляция предсердий		
ХКС	— хронический коронарный синдром		
ЧЖС	— частота желудочковых сокращений		
ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство		
ЭхоКГ	— эхокардиография		
ААТАС	— Ablation vs Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device		
AFFIRM	— Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management		
AMICA	— Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation		

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в мире составляет 2–4% населения [1], и, это наиболее широко встречающаяся устойчивая аритмия среди взрослых. Прогнозируется дальнейший рост заболеваемости ФП [2,3], в том числе связанный с улучшением диагностики бессимптомных форм, увеличением средней продолжительности жизни и развитием заболеваний, предрасполагающих к ФП [4]. Предыдущая оценка риска развития ФП в течение жизни после 55 лет у 1 из 4 человек для европейской популяции была пересмотрена и вероятность ее возникновения составила 1 к 3 [5]. Установленная ассоциация ФП с повышенной смертностью, инсультом, сердечной недостаточностью (СН), когнитивной дисфункцией, сосудистой деменцией, депрессией, снижением качества жизни, увеличением числа госпитализаций объясняет тяжесть бремени ФП для пациентов, врачей и систем здравоохранения во всем мире.

Значительные ресурсы ежегодно направляются на получение новой информации об эффективных методах лечения и профилактики ФП, ее механизмах и предикторах. Постоянно генерируемые научные данные подвергаются своевременной компетентной оценке с целью перевода в обоснованные рекомендации для клинической практики. 29 августа 2020 года Европейское общество кардиологов (ESC) представило обновленное третье издание Рекомендаций ESC по диагностике и лечению ФП, разработанных в сотрудничестве с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов. В этой новой работе подчеркивается, что «сложность ФП требует многогранного, целостного и мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ФП при их активном участии в партнерстве с клиницистами». Предложенная авторами концепция улучшенного лечения ФП (Atrial Fibrillation Better Care — ABC) имеет целью дальнейшее совершен-

ствование структурированного ведения пациентов с ФП, продвижение интересов больных и улучшение результатов их лечения [6].

В настоящей работе представлены важнейшие новые/обновленные положения рекомендаций ESC 2020 года по диагностике и лечению ФП и вопросы их применения в клинической практике для обеспечения пациент-ориентированного подхода в лечении ФП с акцентом на терапию контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) или ритма сердца.

### **Диагностика и структурированная характеристика ФП**

Рекомендации по процедуре диагностики ФП были дополнены обязательным требованием документации электрокардиограммы для установления диагноза ФП. Диагностически значимой для ФП определена стандартная запись электрокардиограммы в 12 отведениях или ее запись в одном отведении продолжительностью  $\geq 30$  с, что является соглашением экспертов Общества сердечного ритма, Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) и Европейского общества аритмии сердца от 2007 года [7], показывающая сердечный ритм без различимых повторяющихся зубцов Р с нерегулярными RR интервалами (когда атриовентрикулярная проводимость не нарушена) (Класс рекомендаций I). Данный шаг является первым в предложенной экспертами центральной схеме ведения пациентов с ФП «СС To ABC», где «С» — подтвердить наличие ФП («confirm»). Следующий шаг: «С» — охарактеризовать ФП («characterise») — рекомендовано выполнять как структурированную характеристику ФП, которая включает клиническую оценку риска инсульта, статуса симптомов, бремени ФП и оценку субстрата у всех пациентов с ФП, чтобы упростить оценку пациентов с ФП на разных уровнях здравоохранения, информировать о принятии решения по лечению и способствовать оптимальному ведению больных с ФП (Класс IIa). Перечисленные четыре характеристики составляют предлагаемую схему «4S-AF» («Stroke risk», «Symptom severity», «Severity of AF burden», «Substrate severity») [8]. При этом существующие инструменты оценок интегрированы в схему, но подчеркивается, что в соответствии с развивающимися технологиями наилучшие инструменты будут определяться в дальнейшем. «Бремя ФП» в данном аспекте подразумевает клиническую форму ФП (пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная).

Четвертая область (оценка субстрата) связана со сложностью патофизиологии ФП и включает как простые клинические характеристики пациента (возраст, факторы сердечно-сосудистого риска), так и сопутствующие заболевания, наличие и степень увеличения левого предсердия, нарушение предсердной функции, фиброз миокарда предсердий. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) широко доступна в повседневной клинической практике и предоставляет основную информацию о размере и функции предсердий. Более сложная оценка включает данные чреспищеводной ЭхоКГ, компьютерной томографии сердца или ядерно-магнитной резонансной томографии и дает представление о дополнительных параметрах дисфункции и структурных изменений предсердий, включая степень фиброза и наличие эпикардальной жировой ткани, которые имеют прогностическое значение при принятии решений, например, о выборе подходящей стратегии при аблации.

### **Интегрированное ведение пациентов с ФП**

Обозначенный подход на современном этапе требует скоординированного, согласованного, индивидуализированного для каждого пациента пути с целью обеспечения оптимального лечения междисциплинарной командой. В рекомендациях ESC по ФП 2020 года повышен класс рекомендаций, отводящих пациенту центральную роль в принятии решений: чтобы оптимизировать совместное принятие решений о конкретном средстве лечения ФП рекомендуется информировать пациента о преимуществах/ограничениях и пользе/рисках, связанных с рассматриваемым вариантом лечения, обсудить с ним потенциальное бремя лечения, а также включать восприятие больным бремени терапии в решение о способе лечения (Класс I). Рекомендуется регулярно собирать «PRO» («patient-reported outcomes» — результаты, сообщаемые пациентом) для оценки успешности лечения и улучшения помощи пациентам (Класс I). Международный консорциум пациентов с ФП и профессионалов здравоохранения определил следующие PRO как важные для характеристики при ФП: качество жизни, связанное со здоровьем, физическое и эмоциональное функционирование, когнитивные функции, выраженность симптомов, толерантность к физической нагрузке, трудоспособность. Внедрение PRO в лечение пациентов с ФП рассматривается в специальном согласован-

ном документе экспертов, разработанном EHRA в сотрудничестве с представителями пациентов [9].

### **«АВС» — путь в лечении пациентов с ФП**

Целостный подход «АВС» призван сделать более эффективной интегрированную помощь пациентам с ФП на всех уровнях здравоохранения у различных специалистов и включает три важнейших направления в терапии ФП: «А» — антикоагуляция/профилактика инсульта («Anticoagulation/Avoid stroke»), «В» — улучшение контроля симптомов («Better symptom management»), «С» — оптимизация сердечно-сосудистых рисков и лечения коморбидных состояний («Cardiovascular and Comorbidity optimization»).

#### **Антикоагулянтная терапия и профилактика инсульта**

Данное важнейшее направление в лечении пациентов с ФП было дополнено рядом новых положений. Для официальной оценки риска кровотечения при назначении оральных антикоагулянтов (ОАК) для больных с ФП рекомендуется рассмотреть показатель шкалы HAS-BLED, чтобы помочь устранить модифицируемые факторы риска кровотечения и выявить пациентов с высоким риском кровотечения (оценка HAS-BLED  $\geq 3$ ) для раннего и более частого клинического осмотра и наблюдения (Класс IIa). При этом необходимо помнить, что предполагаемый риск кровотечения при отсутствии абсолютных противопоказаний к применению ОАК сам по себе не должен служить основанием при принятии решения о приеме ОАК для профилактики инсульта. Рекомендуется периодически проводить переоценку риска инсульта и кровотечения для обоснования решений о лечении (например, начало приема ОАК у пациентов, уже не имеющих низкий риск инсульта) и устранения потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений (Класс I). У пациентов с ФП, изначально относящихся к группе низкого риска инсульта, первую переоценку риска инсульта следует провести через 4–6 месяцев (Класс IIa). Для пациентов, принимающих варфарин, с низким показателем времени нахождения в терапевтическом диапазоне для международного нормализованного отношения (< 70 %) рекомендуются следующие варианты: переход на ОАК, не являющийся антагонистом витамина К (для пациентов без механического протеза клапана или митрального стеноза средней или тяжелой степени), но с обеспечением

хорошей приверженности и постоянства терапии (Класс I) или усилия по улучшению времени нахождения в терапевтическом диапазоне (например, обучение/консультирование, а также более частый контроль международного нормализованного отношения) (Класс IIa).

#### **Улучшение контроля симптомов**

##### *Контроль ЧЖС*

Позиция данного направления в лечении пациентов с ФП в Рекомендациях 2020 года во многом осталась прежней: указывается, что контроль ЧЖС часто достаточен для уменьшения симптомов, связанных с ФП. Проводимые в этой области исследования не смогли выявить наилучшие тип и интенсивность терапии контроля ЧЖС [10–12]. В том числе признается неясным оптимальный диапазон ЧЖС для пациентов с ФП. Ключевым рандомизированным контролируемым исследованием, посвященным этому вопросу, остается Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II (RACE), в котором не было получено различий в клинических событиях, функциональном классе по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, частоте госпитализаций при сравнении «строгого» — <80 ударов в минуту (уд./мин) в покое, <110 уд./мин при умеренной физической нагрузке — и «мягкого» (<110 уд./мин в покое) контроля ЧЖС [13, 14]. Аналогичные результаты были получены ранее, при анализе данных исследований Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) и RACE [15]. В связи с этими работами «мягкий» контроль ЧЖС (<110 уд./мин согласно электрокардиограмме в 12 отведениях) следует рассматривать в начале терапии контроля частоты (Класс IIa, уровень доказательности B), вне зависимости от наличия СН (за исключением кардиомиопатии, вызванной тахикардией), если симптомы пациента не требуют более строгого подхода.

Как было показано в наших исследованиях [16, 17], согласно пациент-ориентированному подходу, в практике вопрос индивидуальной ЧЖС может решаться путем баланса между кардиопротекцией при снижении ЧЖС и сохранением достаточной гемодинамики на периферии для предотвращения локальных (и прежде всего церебральных) тромботических состояний. В рандомизированном проспективном исследовании нами оценивались уровень сердечного тропонина I высокочувствительным методом (сTnI-hs), средняя скорость кровотока и пульсационный индекс методом высоко-

частотной ультразвуковой доплеровской флоуметрии у 150 пациентов с постоянной ФП в возрасте  $74 \pm 8$  лет, рандомизированных в две группы по целевому диапазону ЧЖС в покое: 60–79 уд./мин (1-я группа,  $n=75$ ) и 80–100 уд./мин (2-я группа,  $n=75$ ). Проводимая терапия у всех больных включала бисопролол, периндоприл, апиксабан. Через 6 месяцев целевой диапазон ЧЖС был достигнут у 89,3% пациентов 1-й и 98,7% — 2-й группы. В анализ включали больных, выполнивших протокол исследования полностью. Уровень сTnI-hs достоверно снижался в обеих группах, но более выражено — в группе с диапазоном 60–79 уд./мин — на 2,1 (1,6; 3,9) нг/л — медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), против снижения на 1,1 (0,7; 2,4) нг/л во 2-й группе ( $p < 0,001$ ), что отражало уменьшение хронического повреждения миокарда. Коэффициенты корреляции Спирмена между степенью снижения ЧЖС и уровня сTnI-hs составили 0,45 ( $p < 0,001$ ) и 0,44 ( $p < 0,001$ ) в 1-й и 2-й группах соответственно. При этом наблюдаемая в обеих группах тенденция к увеличению средней скорости кровотока и снижению пульсационного индекса была более выраженной в группе с ЧЖС 80–100 уд./мин, показывая улучшение тканевого кровотока. Таким образом, степень хронического повреждения миокарда, оцениваемая уровнем сTnI-hs, и показатели тканевой гемодинамики могут стать основой для индивидуального подбора целевого диапазона ЧЖС конкретному пациенту.

В Рекомендациях ESC 2020 бета-адреноблокатор или недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (дилтиазем или верапамил) рекомендуются как препараты первого выбора для контроля ЧЖС у пациентов с ФП при фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $\geq 40\%$  (Класс I), основанием для данной рекомендации являются исследования Ulimoen S.R. et al. (2013) [18], Scheuermeyer F.X. et al. (2013) [19], Tisdale J.E. et al. (1998) [20] и Farshi R. et al. (1999) [21]. Дигоксин переведен в разряд терапии 2-й линии для такой ситуации. У пациентов с ФП и ФВ ЛЖ  $< 40\%$  для контроля ЧЖС по-прежнему рекомендуются бета-адреноблокаторы и/или дигоксин (Класс I) на основании данных Nikolaidou T. et al. (2009) [22], Kotecha D. et al. (2014) [23], Ziff O.J. et al. (2015) [24], Darby A.E. et al. (2012) [25], Khand A.U. et al. (2003) [26], Lewis R.V., Irvine N. & McDevitt D.G. (1988) [27] и Mulder B.A. et al. (2014) [28]. В настоящее время проводится крупное рандомизированное исследование DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients

with advanced chronic Heart Failure (DIGIT-HF), изучающее использование дигитоксина у пациентов с хронической СН [29].

#### *Контроль ритма*

Основным показанием для контроля синусового ритма у пациентов с ФП, согласно Рекомендациями ESC 2020, остается уменьшение симптомов, связанных с ФП, и улучшение качества жизни у пациентов с симптомной ФП, так как именно эта польза была продемонстрирована в основных рандомизированных контролируемых исследованиях. Результаты исследования EAST-AFNET 4 (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial) [30, 31], изучившего влияние раннего контроля синусового ритма на исходы у пациентов с недавно диагностированной ФП, были представлены на Конгрессе ESC 2020 года и в настоящей статье обсуждаются ниже.

Попытка восстановить синусовый ритм также может предприниматься для оценки реакции на терапию в случае неясности связи симптомов с наличием ФП. Факторами, способствующими выбору контроля ритма, считаются: молодой возраст; первый эпизод ФП или короткий анамнез ФП; тахикардиомиопатия; нормальный или умеренно увеличенный объем левого предсердия; нормальная или умеренно нарушенная предсердная проводимость (признаки ограниченного ремоделирования левого предсердия); отсутствие или небольшое количество сопутствующих заболеваний; трудность достижения контроля ЧЖС; ФП, спровоцированная временным состоянием (например, острым заболеванием); выбор пациента.

Фармакологическая кардиоверсия ФП показана только гемодинамически стабильным пациентам с учетом риска тромбоземболии (Класс I). Для пациентов с синдромом слабости синусового узла, нарушениями атриовентрикулярной проводимости или удлинением скорректированного интервала QT ( $> 500$  м/с) фармакологическая кардиоверсия не должна применяться, пока не будут учтены риски проаритмического эффекта и брадикардии (Класс III). Рекомендуется настоятельно акцентировать внимание пациентов на важности приверженности и продолжительности лечения прямыми ОАК как до, так и после кардиоверсии (Класс I). При этом у пациентов с длительностью ФП  $> 24$  часов, которым проводится кардиоверсия, терапевтическую антикоагуляцию следует продолжать не менее 4 недель даже после успешной кардио-

версии с восстановлением синусового ритма (после 4 недель решение о длительном лечении ОАК определяется наличием факторов риска инсульта) (Класс IIa). Пациентам с определенной продолжительностью ФП  $\leq 24$  часов и очень низким риском инсульта (0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у мужчин или 1 балл у женщин) антикоагуляцией в течение 4 недель после кардиоверсии можно пренебречь (Класс IIb).

При долгосрочной терапии антиаритмическими препаратами (ААП) для контроля ритма следует помнить, что эффективность ААП в поддержании синусового ритма признается весьма скромной; эффективная антиаритмическая терапия скорее уменьшает, нежели устраняет рецидивы ФП; проаритмический и другие побочные эффекты наблюдаются часто, поэтому выбор ААП следует проводить, прежде всего, с учетом безопасности. Соталол можно рассматривать для длительного контроля ритма у пациентов с нормальной функцией ЛЖ или с ишемической болезнью сердца, если проводится тщательный мониторинг интервала QT, уровня калия в сыворотке крови, клиренса креатинина и других факторов риска проаритмии (Класс IIb). Класс рекомендации об использовании амиодарона для контроля ритма у пациентов с ФП, в том числе при наличии СН со сниженной ФВ ЛЖ, был повышен до I, но из-за экстракардиальной токсичности амиодарона в первую очередь рекомендуется рассматривать другие ААП, когда это возможно.

Катетерная абляция (КА) для контроля ритма в Рекомендациях ESC 2020 остается прежде всего терапией при симптомной ФП, за исключением высокой вероятности наличия кардиомиопатии, обусловленной тахикардией, когда данная процедура рекомендуется для коррекции дисфункции ЛЖ (класс рекомендации был повышен до I) независимо от статуса симптомов. Кроме того, так как в двух рандомизированных исследованиях — (Ablation vs Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device (AATAC) и Catheter Ablation vs Standard Conventional Treatment in Patients With Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF) [32,33], а также в субанализе исследования Catheter Ablation vs ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) [34] были получены данные о влиянии КА на смертность и частоту госпитализаций у пациентов с ФП и СН со сниженной ФВ ЛЖ, в Рекомендации ESC включено положение о том, что следует рассмотреть

возможность применения КА у отдельных пациентов с ФП и СН со сниженной ФВ ЛЖ для повышения выживаемости и уменьшения госпитализаций (Класс IIa). При этом известны ограничения исследований CASTLE-AF и CABANA [35], а также результаты исследования Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation (AMICA) [36], которое не показало преимущества КА перед медикаментозной терапией ФП в увеличении ФВ ЛЖ у пациентов с ФВ  $\leq 35\%$ .

Для принятия решения о КА ФП рекомендуется рассмотреть риски вмешательства, а также основные факторы риска рецидива ФП после процедуры и обсудить их с пациентом (Класс I). Под КА ФП, прежде всего, подразумевается изоляция легочных вен (ИЛВ). В соответствии с результатами исследования Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation (CAPTAF) [37] в Рекомендации включено положение о том, что КА с ИЛВ должна рассматриваться с целью контроля ритма после неэффективного или непереносимого лечения бета-блокаторами для уменьшения симптомов рецидивов ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП (Класс IIa). Как терапию контроля ритма первой линии КА с ИЛВ следует рассмотреть для улучшения симптомов у отдельных пациентов с симптоматическими эпизодами пароксизмальной ФП (Класс IIa) или персистирующей ФП без основных факторов риска рецидива ФП (Класс IIb) в качестве альтернативы ААП класса I или III с учетом выбора пациента, пользы и риска. Также был повышен класс рекомендации по проведению КА при неэффективности или непереносимости одного ААП I или III класса для улучшения симптомов рецидивов ФП у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП (Класс I). При этом в каждом из этих решений сохраняется центральная роль выбора пациента. КА у пациентов, которые получали ОАК (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан или эдоксабан), рекомендуется выполнять без прерывания приема этих препаратов (Класс I). К факторам риска рецидива ФП после КА относят: размер левого предсердия, длительность ФП, возраст пациента, почечную дисфункцию, характеристики субстрата аритмии по данным магнитно-резонансной томографии. Ни одна из предлагаемых шкал оценки риска рецидива ФП не показала явных преимуществ перед другими [38]. Повторные процедуры ИЛВ следует рассматривать у больных с рецидивом ФП при условии, что контроль симптомов у пациента

улучшился после первоначальной ИЛВ (Класс IIa). Новой рекомендацией явился строгий контроль факторов риска и триггеров в рамках стратегии контроля ритма (Класс I) в связи с доказанным влиянием на успешность КА. Показаны эффективное лечение артериальной гипертензии, диагностика и лечение обструктивного апноэ сна, уменьшение приема алкоголя (отказ при злоупотреблении), контроль гиперлипидемии, отказ от курения, снижение массы тела  $\geq 10\%$  при ожирении или избыточной массе тела (рекомендуемый целевой индекс массы тела  $< 27 \text{ кг/м}^2$ ), контроль гипергликемии.

### **Оптимизация сердечно-сосудистых рисков и лечения коморбидных состояний**

Данное направление признается неотъемлемой частью лечения пациентов с ФП (Класс I). Для снижения бремени ФП и тяжести симптомов рекомендуются модификация образа жизни и целевая терапия интеркуррентных состояний. Новыми положениями в этой области явились рекомендации скрининга на ФП для пациентов с артериальной гипертензией (Класс I) и обструктивным апноэ сна (Класс IIa). Рекомендации о физической активности получили более низкий класс (IIa). Следует поощрять физическую активность, чтобы предотвратить возникновение ФП или ее рецидивы, за исключением чрезмерных упражнений на выносливость, которые могут способствовать развитию ФП. Также был понижен класс рекомендации по лечению обструктивного апноэ сна (IIb). Может быть рассмотрено оптимальное лечение обструктивного апноэ сна для снижения заболеваемости, прогрессирования, рецидивирования ФП, а также уменьшения ее симптомов.

### **Особые клинические состояния**

Новые рекомендации были предложены для пациентов с ФП и острым коронарным синдромом (ОКС) или хроническим коронарным синдромом (ХКС), которые подвергаются чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). У пациентов с ФП и ОКС, перенесших неосложненное ЧКВ, рекомендуется раннее ( $\leq 1$  недели) прекращение приема аспирина и продолжение двойной терапии ОАК и ингибитором  $P2Y_{12}$  (предпочтительно клопидогрелом) на срок до 12 месяцев, если риск тромбоза стента низкий, или если опасения по поводу риска кровотечения преобладают над опасениями по поводу риска тромбоза стента, независимо от типа используемо-

го стента (Класс I). Для пациентов с ФП и ХКС после неосложненного ЧКВ также рекомендуется раннее ( $\leq 1$  недели) прекращение приема аспирина и продолжение двойной терапии ОАК и клопидогрелом до 6 месяцев, если риск тромбоза стента низкий или если опасения по поводу риска кровотечения преобладают над опасениями по поводу риска тромбоза стента, независимо от типа используемого стента (Класс I).

### **Исследование EAST-AFNET 4**

Результаты проекта EAST-AFNET 4 представлялись 29 августа 2020 года одновременно с новыми Рекомендациями ESC по ФП, поэтому не могли быть учтены при формулировке их положений. Между тем полученные новые данные способны оказывать влияние на выбор тактики лечения ФП. В этом международном, инициированном авторами, открытом, со слепой оценкой исходов в параллельных группах исследовании 2789 пациентов с ФП, диагностированной менее 1 года перед включением в проект, и факторами сердечно-сосудистого риска были рандомизированы в группы раннего контроля ритма или «обычного лечения» [30]. Ранний контроль ритма включал лечение ААП (применялись флекаинид, амиодарон, дронадарон, пропafenон) или КА после рандомизации. Обычное лечение предполагало контроль ритма в качестве способа уменьшения симптомов, связанных с ФП. Были определены две первичные конечные точки: первая включала смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт или госпитализацию с обострением СН или ОКС; вторая представляла собой общую длительность госпитализаций пациента в год. Первичная конечная точка безопасности включала смерть, инсульт или серьезный побочный эффект, связанный с терапией, контролирующей синусовый ритм. Также оценивались вторичные исходы, в том числе симптомы и функция ЛЖ. Испытание было остановлено с учетом доказанной эффективности после среднего периода наблюдения 5,1 года на больного. Пациенты в группе раннего контроля ритма имели более низкий риск первичного исхода (отношение рисков — ОР 0,79 при 96% доверительном интервале — ДИ от 0,66 до 0,94;  $p=0,005$ ), а также меньший риск отдельных событий — смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,52 до 0,98) и инсульта (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,44 до 0,97). Длительность госпитализаций в сопоставлявшихся группах значимо не различалась. Побочные эффекты, связанные с контролем ритма,

встречались у 4,9% пациентов в группе раннего контроля ритма, наиболее частым из них была медикаментозная брадикардия.

Следует учитывать, что на пациентов с персистирующей ФП в данном исследовании приходилось только 26,0 и 27,3% участников в группе раннего контроля ритма и обычного лечения соответственно, при этом среднее время с момента постановки диагноза до включения в исследование составляло 36 дней. Это делает невозможным распространение результатов данного исследования на тактику лечения пациентов с более длительным анамнезом ФП. Исследователи не собирали подробную информацию о рецидивах ФП в обеих группах. Анализ использованных ААП указывает на значимую часть пациентов без структурной патологии сердца в группе контроля ритма. Важным отличием EAST-AFNET 4 от более ранних исследований, например,

AFFIRM, является высокая приверженность антикоагулянтной терапии — 91,2 и 89,7% в группе контроля ритма и обычного лечения соответственно, а также контроль ритма на фоне структурированного наблюдения за пациентами, оптимального лечения в других обязательных при ведении пациентов с ФП направлениях, включая контроль частоты сердечного ритма, тщательную коррекцию факторов риска и лечение сопутствующих заболеваний. Таким образом, и в исследовании EAST-AFNET 4 интегрированный подход, описанный в новых Рекомендациях ESC по ФП к ведению пациентов с ФП, продемонстрировал свою эффективность.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература / References

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e5–e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
2. Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142–1147. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.063
3. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746–2751. doi:10.1093/eurheartj/ehs280
4. Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120:1501–1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
5. Staerk L., Wang B., Preis S.R. et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018;361:k1453. doi:10.1136/bmj.k1453
6. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
7. Calkins H., Brugada J., Packer D.L. et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4 (6): 816–861.
8. Potpara T.S., Lip G.Y.H., Blomstrom-Lundqvist C. et al. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than Classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2020. doi:10.1055/s-0040-1716408
9. Arbelo E., Aktaa S., Bollmann A. et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Task Force for the development of quality indicators in Atrial Fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) and of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2020. doi:10.1093/europace/euaa253
10. Al-Khatib S.M., Allen LaPointe N.M., Chatterjee R. et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760–773. doi:10.7326/M13-1467
11. Tamariz L.J., Bass E.B. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:35–45. doi:10.1016/s0733-8651(03)00111-5
12. Nikolaidou T., Channer K.S. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;85:303–312. doi:10.1136/pgmj.2008.068908
13. Groenveld H.F., Crijns H.J., Van den Berg M.P. et al.; RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in

- patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1795–1803. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.055
14. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J. et al.; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363–1373. doi:10.1056/NEJMoa1001337.
15. Van Gelder I.C., Wyse D.G., Chandler M.L. et al.; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935–942. doi:10.1093/europace/eul106
16. Kanorskii S.G., Polischuk L.V. Control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: cardioprotection and tissue hemodynamics. *Kardiologija*. 2020; 60 (3): 30–26. Russian [Канорский С. Г., Полищук Л. В. Контроль частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий: кардиопротекция и тканевая гемодинамика. *Кардиология*. 2020;60 (3): 30–36. doi:10.18087/cardio.2020.3.n870).
17. Kanorskiy S.G., Polishchuk L.V. Correlation of the achieved ventricular contraction rate control level with life quality in elderly patients with permanent atrial fibrillation. *Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik*. 2018;25 (2): 82–87. Russian: [Канорский С.Г., Полищук Л.В. Связь достигнутого контроля частоты желудочковых сокращений с качеством жизни у пациентов старше 60 лет при постоянной фибрилляции предсердий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25 (2): 82–87. doi:10.25207/1608–6228–2018–25–2–82–87].
18. Ulimoen S.R., Enger S., Carlson J. et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:225–230. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.020
19. Scheuermeyer F.X., Grafstein E., Stenstrom R. et al. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med*. 2013;20:222–230. doi:10.1111/acem.12091
20. Tisdale J.E., Padhi I.D., Goldberg A.D. et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1998;135:739–747. doi:10.1016/s0002–8703 (98) 70031–6
21. Farshi R., Kistner D., Sarma J.S., Longmate J.A., Singh B.N. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:304–310. doi:10.1016/s0735–1097 (98) 00561–0
22. Nikolaidou T., Channer K.S. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;85:303–312. doi: 10.1136/pgmj.2008.068908
23. Kotecha D., Holmes J., Krum H. et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243. doi:10.1016/S0140–6736 (14) 61373–8
24. Ziff O.J., Lane D.A., Samra M., et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451. doi:10.1136/bmj.h4451
25. Darby A.E., Dimarco J.P. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012;125:945–957. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019935
26. Khand A.U., Rankin A.C, Martin W. et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944–1951. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.020
27. Lewis R.V., Irvine N., McDevitt D.G. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. *Eur Heart J* 1988;9:777–781. doi:10.1093/eurheartj/9.7.777
28. Mulder B.A., Van Veldhuisen D.J., Crijns H.J., Tijssen J.G., Hillege H.L., Alings M., Rienstra M., Van den Berg M.P., Van Gelder I.C. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm* 2014;11:1543–1550. doi:10.1016/j.hrthm.2014.06.007
29. Bavendiek U., Berliner D., Davila L.A. et al.; DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:676–684. doi:10.1002/ejhf.1452
30. Kirchhof P., Camm A.J., Goette A. et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2019422. doi:10.1056/NEJMoa2019422
31. Aliot E., Brandes A. Eckardt L. et al. The EAST study: redefining the role of rhythmcontrol therapy in atrial fibrillation: EAST, the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Eur Heart J* 2015;36:255–256. doi:10.1093/eurheartj/ehu476
32. Di Biase L., Mohanty P., Mohanty S. et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;133:1637–1644. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406
33. Marrouche N., Brachmann J., Andresen D. et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med*. 2018;378 (5): 417–427. doi:10.1056/NEJMoa1707855.
34. Packer D.L., Monahan K.H., Al-Khalidi H.R. et al. Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: Additional

- outcomes of the CABANA Trial. *Heart Rhythm* 2019;16 (suppl): S35. doi:10.1016/j.hrthm.2019.04.013.
35. Kanorsky S. The present-day treatment for cardiac arrhythmias: comparison of drug and non-drug options. *Vrach.* 2020;31 (4): 25–33. Russian: [Канорский С.Г. Современное лечение аритмий сердца: сравнение медикаментозных и немедикаментозных методов. *Врач.* 2020;31 (4): 25–33. doi:10.29296/25877305–2020-04–05].
36. Kuck K.H., Merkely B., Zahn R. et al. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007731. doi:10.1161/CIRCEP.119.007731.
37. Blomstrom-Lundqvist C., Gizurarson S., Schwieler J. et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1059–1068. doi:10.1001/jama.2019.0335.
38. Kosich F., Schumacher K., Potpara T. et al. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2019;42 (2): 320–329. doi:10.1002/clc.23139.

# Конгресс Европейского общества кардиологов 2020: вклад в новую эру виртуальных коммуникаций

*В отчете представлены основные итоги ежегодного Европейского конгресса кардиологов, который впервые прошел в виртуальном режиме. В частности, кратко изложены основные положения обновленных 4-х клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов. Анализируются результаты 13 международных клинических исследований по эффективности и безопасности лекарственного вмешательства и определению маркеров в прогнозе пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями.*

**Ключевые слова:** конгресс, клинические рекомендации, международные исследования.

Поступил: 22.09.2020

Принят: 29.09.2020

## Список сокращений

АД — артериальное давление  
ЕОК — Европейское общество кардиологов  
ИИ — ишемический инсульт  
ИМ — инфаркт миокарда  
ОКС — острый коронарный синдром  
СД — сахарный диабет  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
СН — сердечная недостаточность  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ОР — относительный риск  
ПАК — пероральная антикоагуляция  
ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана  
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка  
ФП — фибрилляции предсердий  
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство  
ЧСС — частота сердечных сокращений

Очередной конгресс Европейского общества кардиологов (ЕОК) состоялся в период с 29 августа по 1 сентября 2020 года. В связи со сложившейся эпидемиологической ситуацией конгресс проходил в виртуальном режиме. С использованием около 1000 мобильных студий по всему миру были организованы более 500 научных и образовательных сессий. Зарегистрировано примерно 58 000 пользователей, что на 80% больше количества участников конгресса ЕОК 2019 года в Париже. На сайте ЕОК размещены более 4000 презентаций и электронных постеров с материалами конгресса.

Традиционно в рамках конгресса представлялись обновленные клинические рекомендации и результаты новых клинических исследований.

В этом году были представлены 4 новых текста клинических рекомендаций:

1) лечение острых коронарных синдромов (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST (председатели группы экспертов: Jean-Philippe Collet и Holger Thiele);

2) диагностика и лечение фибрилляции предсердий (ФП) (председатели: Gerhard Hindricks и Tatiana Potpara);

3) лечение врожденных пороков сердца у взрослых (председатели: Helmut Baumgartner и Julie De Backer);

4) спортивная кардиология и физическая активность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (председатели: Antonio Pelliccia и Sanjay Sharma).

Широкий круг врачей-кардиологов особенно интересуют изменения в текстах рекомендаций по лечению ОКС без стойкого подъема сегмента ST, а также диагностике и лечению ФП.

Для быстрой диагностики ОКС рекомендуется использовать алгоритм с повторным определением уровня сердечного тропонина высокочувствительным методом немедленно и через 1 (оптимально) или 2 часа. После исключения инфаркта миокарда (ИМ) инвазивная коронарная ангиография считается лучшим вариантом диагностики у пациентов с очень высокой клинической вероятностью нестабильной стенокардии. Стресс-тестирование с визуализацией или компьютерная томография коронарных артерий — лучший вариант диагностики для пациентов с низким или умеренным клиническим риском.

С целью снижения риска неблагоприятных исходов ОКС без стойкого подъема сегмента ST рекомендуется рутинно применять инвазивную тактику ведения в течение 24 часов при наличии любого из критериев высокого риска: ИМ без подъема сегмента ST (по уровню сердечного тропонина), более 140 баллов по шкале GRACE, а также динамические или предположительно новые непрерывные изменения сегмента ST/зубца T, свидетельствующие о продолжающейся ишемии, или преходящий подъем сегмента ST. Избирательная инвазивная стратегия после положительного результата тестирования на ишемию или обнаружения коронарной обструкции с помощью компьютерной томографии рекомендуется пациентам, относящимся к группе низкого риска.

Не рекомендуется рутинно применять предварительное лечение ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов при ОКС без стойкого подъема сегмента ST и неизвестной анатомии коронарных артерий, если запланировано раннее инвазивное лечение, учитывая отсутствие установленной пользы. Двойная антитромбоцитарная терапия (мощный ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов и аспирин) в отсутствие противопоказаний рекомендуется на период 12 месяцев, независимо от типа стента. Однако ее продолжительность может быть сокращена (менее 12 месяцев) или увеличена (более 12 месяцев). Возможна замена ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов или деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии в зависимости от индивидуальных характеристик пациентов и доступности препаратов.

Для пациентов с ФП и показанием для пероральной антикоагулянтной терапии появилась новая рекомендация — проводить в большинстве случаев («по умолчанию») двойную антитромботи-

ческую терапию после короткого периода (<7 дней) тройной антитромботической терапии. Только у пациентов с высоким риском ишемических осложнений тройную антитромботическую терапию можно продлить до 4 недель.

В новом тексте рекомендаций по диагностике и лечению ФП подчеркивается, что для установления диагноза этой аритмии требуется ее документирование на стандартной электрокардиограмме в 12 отведениях или в одном отведении продолжительностью ≥30 секунд. Для обеспечения оптимального лечения ФП рекомендована структурированная характеристика каждого пациента, включающая клиническую оценку риска инсульта, тяжести симптомов, бремени ФП и особенности субстрата аритмии. Предложен интегрированный структурированный принцип оказания помощи пациентам с ФП на основе комплексного решения задач лечения — ABC, где А — антикоагуляция/предупреждение инсульта; В — уменьшение симптомов; С — лечение основного сердечно-сосудистого и сопутствующих заболеваний. Реализация такого подхода обеспечит улучшение результатов лечения пациентов с ФП.

Рекомендованы принятие решений о вариантах лечения ФП совместно с пациентами и с учетом их предпочтений, а также сбор информации от больных для определения степени успешности терапии и повышения ее качества.

Катетерная абляция с изоляцией легочных вен рекомендуется для поддержания синусового ритма после неэффективного применения или непереносимости антиаритмического препарата I или III класса у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, вне зависимости от основных факторов риска. В целом, больший акцент делается на необходимость изменения образа жизни и прицельную терапию интеркуррентных состояний для снижения бремени ФП и улучшения исходов.

Полные версии клинических рекомендаций размещены на официальном сайте EOK <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>.

Ниже представлены краткие результаты новых крупных международных клинических исследований.

### **Исследование RATE-AF: роль дигоксина для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при постоянной ФП**

В исследовании RATE-AF было продемонстрировано, что дигоксин может быть применен в качестве

терапии первой линии у лиц пожилого возраста с постоянной формой ФП и симптомами сердечной недостаточности (СН). Авторы работы наблюдали 160 больных, средний возраст которых 76 лет, с постоянной ФП и симптомами СН в течение 12 месяцев. Пациенты были рандомизированы в две группы: в первой с целью контроля ЧСС назначался дигоксин в низкой дозе, во второй — бета-адреноблокатор бисопролол. Дигоксин и бисопролол оказались одинаково эффективными в снижении ЧСС, примерно со 100 ударов в минуту исходно до в среднем 70 ударов в минуту через 6 и 12 месяцев. Сопоставлявшиеся препараты не различались по влиянию на качество жизни пациентов через 6 месяцев, о чем свидетельствовали результаты анкетирования по форме SF-36. Оба препарата хорошо переносились. При этом через 12 месяцев в группе пациентов, получавших дигоксин, по сравнению с группой бета-адреноблокатора, отмечалось улучшение нескольких параметров опросника SF-36 (Physical Component Score), включая жизненную активность, физическую функцию и общее состояние здоровья. Симптомы СН значительно уменьшались в группе дигоксина (средний функциональный класс по классификации New York Heart Association — с 2,4 исходно до 1,5 через 6 и через 12 месяцев против от 2,4 до 2,0 в группе бисопролола). Уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида снижался в группе дигоксина от исходного уровня 1095 пг/мл до 1058 пг/мл через 6 месяцев и 960 пг/мл через 12 месяцев, тогда как в группе бисопролола отмечалось его увеличение от 1041 до 1209 пг/мл и до 1250 пг/мл соответственно. Необходимо отметить, что ограничением исследования являются малый размер выборки, а также известный факт эффективности дигоксина для контроля ЧСС в покое, но не при физической нагрузке.

### **АТРСИ: неэффективность триметазидина при стенокардии после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)**

В исследовании АТРСИ было продемонстрировано, что добавление триметазидина к базовой медикаментозной терапии не улучшает исходы после ЧКВ. В проекте участвовали 6007 больных из 365 центров 27 стран со стабильной стенокардией или ИМ без подъема сегмента ST после успешного планового или экстренного ЧКВ. После рандомизации пациенты в дополнение к рекомендованной терапии (аспирин плюс ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов

в 97% случаев, гиполипидемические средства в 96,6%, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы в 82,2% и бета-адреноблокаторы в 83,9% случаев), а также блокаторам кальциевых каналов (27,6% случаев) получали триметазидин модифицированного высвобождения по 35 мг два раза в день или плацебо. Большинство пациентов (77% мужчин) страдали стенокардией III/IV функциональных классов по классификации Canadian Cardiovascular Society [58%]. Всего 2517 пациентам было выполнено экстренное, а 3490 — плановое ЧКВ. Продолжительность исследования составляла в среднем 47,5 месяцев. Композитная первичная конечная точка наблюдалась у 23,3% пациентов из группы триметазидина и у 23,7% — из контрольной группы. Не получено преимуществ триметазидина при сравнении с плацебо в отношении ряда сердечно-сосудистых исходов, включая смерть от кардиальных причин (2,1% против 2,6%), госпитализацию по поводу кардиального осложнения (13,4% против 13,4%), стенокардию, повлекшую коронарную ангиографию (16,9% против 16,6%), стенокардию, приведшую к изменению антиангинальной фармакотерапии.

По мнению экспертов, подобный результат может быть объяснен тем, что все пациенты получали бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов, и в каждом случае было проведено успешное ЧКВ. Вместе с тем в рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома 2019 года триметазидин рекомендуется при стенокардии в качестве терапии второй линии после бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов.

### **DAPA-СКД: преимущество ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2 типа (SGLT2) у лиц с хроническим заболеванием почек без диабета**

В исследование DAPA-СКД было включено 4304 пациента с хронической болезнью почек (отношение альбумин/креатинин в моче не менее 200 мг/г, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — от 25 до 75 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>). Пациентов (66,9% составляли мужчины, средний возраст — 61,8 года) рандомизировали в группы ингибитора SGLT2 для приема дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки или плацебо в дополнение к стандартному лечению (прием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы в 97% случаев). Всего у 2906 (67,5%) пациентов

имелся сахарный диабет (СД) 2 типа. Первичной конечной точкой была скорость падения расчетной СКФ не менее, чем на 50% от исходного уровня, а также прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии или смерть от болезней почек или сердечно-сосудистой системы.

В течение среднего периода наблюдения 2,4 года зарегистрировано 197 событий первичной конечной точки при приеме дапаглифлозина и 312 событий при приеме плацебо ( $p=0,000000028$  для преимущества дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа или без него). Дапаглифлозин снижал риск наступления всех трех вторичных конечных точек по сравнению с плацебо: 1) ухудшение функции почек или смерть от почечной недостаточности (относительный риск (ОР) — 0,56;  $p<0,0001$ ); 2) госпитализация по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ОР — 0,71;  $p=0,0089$ ) и 3) смерть от всех причин (ОР — 0,69;  $p=0,0035$ ).

Безопасность и переносимость дапаглифлозина соответствовали ранее установленному профилю. В группе плацебо доли пациентов, которые прекратили прием исследуемого препарата из-за нежелательного явления или испытали серьезное нежелательное явление, составляли 5,7% и 33,9% соответственно. Доли пациентов с этими явлениями в группе дапаглифлозина оказались аналогичными — 5,5% и 29,5% соответственно. Диабетический кетоацидоз не был зарегистрирован ни у одного больного, рандомизированного для приема дапаглифлозина, и имел место у двух пациентов в группе плацебо. Ни диабетический кетоацидоз, ни тяжелая гипогликемия не наблюдались у пациентов без диабета 2 типа.

Исследование DAPA-CKD показало, что дапаглифлозин снижает риск ухудшения функции почек или смерти от сердечно-сосудистых или почечных заболеваний у пациентов с хроническим заболеванием почек в сочетании с СД 2 типа и без него. Полученные результаты подчеркивают потенциал дапаглифлозина в лечении пациентов с хроническим заболеванием почек.

### **Предпочтение антитромботической стратегии в виде монотерапии аспирином после TAVI**

Ишемические и геморрагические осложнения после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) возникают относительно часто и связаны с повышенной смертностью. В исследовании POPular TAVI у пациентов без показаний для пероральной антикоагуляции (ПАК) был оценен эф-

фект добавления к монотерапии аспирином клопидогрела, который применялся 3 месяца. Пациенты, перенесшие имплантацию стента с лекарственным покрытием в течение 3 месяцев или голометаллического стента в течение 1 месяца до ТИАК, были исключены.

К первичным конечным точкам относили все кровотечения (процедурные и непроцедурные). Антитромботическая терапия только аспирином ассоциировалась со значительно меньшим риском кровотечения по сравнению с приемом аспирина и клопидогрела в течение 1 года. Все виды кровотечений регистрировались у 15,1% пациентов, получавших только аспирин, по сравнению с 26,6% пациентов, получавших аспирин плюс клопидогрел ( $p=0,001$ ). Непроцедурное кровотечение происходило у 15,1% больных, получавших только аспирин, и у 24,9% пациентов — аспирин плюс клопидогрел ( $p=0,005$ ).

События вторичной конечной точки, включавшей кровотечения и тромбоэмболические осложнения (смерть от ССЗ, непроцедурное кровотечение, инсульт или ИМ), реже регистрировались при монотерапии аспирином по сравнению с комбинированным антитромботическим лечением (23,0% против 31,1%;  $p<0,001$ ). Вторичная композитная конечная точка, состоящая из тромбоэмболических событий (смерть от ССЗ, ишемический инсульт (ИИ) или ИМ), наблюдалась у 9,7% пациентов, получавших только аспирин, по сравнению с 9,9% у получавших аспирин плюс клопидогрел ( $p=0,004$ ).

Следовательно, один аспирин по сравнению с аспирином и клопидогрелом значительно уменьшал частоту кровотечений, причем абсолютное снижение составляло более 10%. В то же время, прием только аспирина по сравнению с аспирином и клопидогрелом не сопровождался увеличением риска тромбоэмболических событий. Поэтому монотерапию аспирином следует применять у пациентов, перенесших ТИАК, которые не получают ПАК и недавно не подвергались коронарному стентированию.

### **Безопасность и эффективность Эволокумаба при лечении семейной гиперхолестеринемии у детей**

HAUSER-RCT — первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ингибитора PCSK9 при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей. В проекте приняли участие 157 пациентов в возрасте от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

из 23 стран пяти континентов. До включения в работу больные уже принимали статины в комбинации с эзетимибом или без него, но уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) составлял 130 мг/дл или более.

Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для ежемесячных подкожных инъекций эволокумаба (420 мг) или плацебо. Через 24 недели среднее снижение уровня холестерина ЛПНП от исходного составляло 44,5% в группе эволокумаба и 6,2% в группе плацебо (различие на 38,3%;  $p < 0,001$ ). Абсолютное изменение уровня холестерина ЛПНП составляло -77,5 мг/дл в группе эволокумаба и -9,0 мг/дл в группе плацебо (различие на 68,6 мг/дл;  $p < 0,001$ ).

Моноклональные антитела к PCSK9 (эволокумаб) хорошо переносились и эффективно снижали уровень холестерина ЛПНП по сравнению с плацебо у педиатрических пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, уже принимавших статины с эзетимибом или без него.

### **EMPEROR-Reduced: эффективность эмпаглифлозина при СН со сниженной фракцией выброса вне зависимости от статуса СД 2 типа**

В исследование было включено 3730 пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ( $< 40\%$ ), которые были рандомизированы в две группы для приема эмпаглифлозина по 10 мг один раз в день или плацебо в дополнение к базовой терапии. В качестве комpositивной первичной конечной точки было принято время до наступления смерти от ССЗ или госпитализации по поводу обострения СН.

В среднем за 16 месяцев наблюдения первичная конечная точка регистрировалась у 361 из 1863 пациентов (19,4%) в группе эмпаглифлозина и у 462 из 1867 больных (24,7%) в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Эффект эмпаглифлозина развивался независимо от наличия или отсутствия СД 2 типа. Общее количество госпитализаций по поводу СН оказалось существенно меньше в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Пациенты, получавшие лечение с помощью ингибитора SGLT2, имели значительно более низкий риск серьезных почечных исходов. Неосложненные инфекции половых путей чаще наблюдались при применении эмпаглифлозина.

Класс лекарственных препаратов ингибиторов SGLT2 укрепил свою роль в качестве нового ос-

новного средства лечения пациентов с СН со сниженной фракцией выброса вне зависимости от наличия СД 2 типа. Результаты второго крупного рандомизированного контролируемого исследования показали выраженную эффективность и безопасность ингибиторов SGLT2 в такой популяции больных.

### **Эффективность колхицина в низкой дозе при хронической коронарной болезни сердца**

Противовоспалительная терапия способна дополнительно снижать риск атеротромбоза на фоне стандартных мероприятий вторичной профилактики.

В контролируемом двойном слепом исследовании LoDoCo2 с участием 5522 пациентов с хронической коронарной болезнью сердца после рандомизации назначали колхицин по 0,5 мг один раз в день или плацебо. При средней продолжительности наблюдения 28,6 месяца сумма осложнений комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, спонтанный ИМ, ИИ или коронарная реваскуляризация, вызванная ишемией) отмечалась у 187 пациентов (6,8%) в группе колхицина и у 264 пациентов (9,6%) в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Общая частота тяжелых ишемических событий (смерть от ССЗ, спонтанный ИМ или ИИ) составляла 4,2% в группе колхицина и 5,7% в группе плацебо ( $p = 0,007$ ). В то же время частота смерти не от сердечно-сосудистых причин оказалась выше в группе колхицина, чем в группе плацебо (0,7 против 0,5 случая на 100 человеко-лет).

Колхицин в низкой дозе (0,5 мг один раз в день) снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической коронарной болезнью сердца по сравнению с плацебо.

### **Исследование REALITY: подтверждение целесообразности ограничительной стратегии гемотрансфузии при анемии на фоне ИМ**

Ограничительная стратегия переливания крови у пациентов с ИМ и анемией оказалась безопасной, значительно менее затратной и, по крайней мере, такой же эффективной, как стандартная стратегия переливания крови по результатам исследования REALITY.

По данным статистики анемия встречается у 5–10% пациентов в острой стадии ИМ. Кардиологи не хотят принимать ограничительную стратегию гемотрансфузии в отсутствие убедительных до-

казательств ее безопасности из-за теоретических опасений, что низкий уровень гемоглобина может быть особенно вредным для ишемизированного миокарда.

Проект REALITY является первым крупным рандомизированным исследованием ограничительной стратегии переливания крови в сравнении со стандартной помощью в острой стадии ИМ. В исследовании принимали участие 668 стабильных пациентов с острым ИМ и анемией (уровень гемоглобина 7–10 г/дл) из 35 больниц Франции и Испании. Больные были рандомизированы для проведения ограничительной стратегии, при которой переливание крови прекращалось, пока уровень гемоглобина не упал до 8 г/дл, или стандартной стратегии — гемотрансфузия проводилась, как только этот показатель достигал 10 г/дл или ниже. Целью трансфузии являлся уровень гемоглобина 8–10 г/дл в группе ограничительной стратегии и более 11 г/дл в группе стандартной трансфузии крови. По крайней мере одно переливание эритроцитов получили 36% пациентов в группе ограничительного и 87% — в группе стандартного переливания крови. Группа ограничительной стратегии использовала на 414 единиц крови меньше. За 30 дней наблюдения события комбинированной первичной конечной точки (смерть от всех причин, повторный ИМ, инсульт или экстренное ЧКВ из-за ишемии миокарда) отмечались с частотой 11% случаев в группе ограничительной и 14% — стандартной гемотрансфузии. Риск развития инфекции при ограничительной и стандартной гемотрансфузии (0% против 1,5%), частота острого повреждения легких (0,3% против 2,2% случаев соответственно) существенно не различались, а средняя продолжительность госпитализации в сопоставлявшихся группах оказалась равной (по 7 дней). Анализ экономической эффективности лечения продемонстрировал, что ограничительная стратегия переливания крови при анемии на фоне ИМ была на 84% менее затратной.

### **Исследование HOME-PE: идентификация пациентов с тромбозом легочной артерии для лечения в домашних условиях**

Открытое рандомизированное исследование HOME-PE проводилось в 26 больницах Франции, Бельгии, Швейцарии и Нидерландов. В работу включались 1974 пациента, поступавшие в отделение неотложной помощи с тромбозом легочной артерии не высокого риска, который установ-

ливали по наличию гемодинамической стабильности. Возможность амбулаторного лечения больных устанавливалась по критериям HESTIA (отрицательный ответ по всем 11 критериям; отмечался у 39% обследованных) или с помощью шкалы PESI (0 баллов по 6 критериям; у 48% пациентов).

Частота серьезных нежелательных явлений оказалась низкой в обеих группах больных, получавших лечение амбулаторно. Рецидив венозной тромбозии, кровотечение или смерть в течение 30 дней наблюдались у 1,3% амбулаторных пациентов по критериям HESTIA и 1,1% — в группе выбора лечения на дому по PESI. Среди пациентов, оставшихся в стационаре, эти показатели составляли 5,6% в группе HESTIA и 4,7% в группе PESI соответственно.

Между тем исследователи признали, что ни одна сопоставлявшихся систем оценки прогноза при тромбозии легочной артерии не является идеальной, и оценка врача с большим опытом лечения этого опасного для жизни состояния имеет большое значение. Так, лечащий врач отклонял выбор амбулаторного лечения в 29% случаев у пациентов с 0 баллов по шкале PESI и 3% случаев — по критериям HESTIA соответственно. В результате одинаковые доли пациентов обеих групп (38% из общей группы HESTIA и 37% из группы PESI) выписывались домой в течение 24 часов для амбулаторного лечения. Критерии HESTIA оказались такими же безопасными, как более структурированный и упрощенный индекс тяжести тромбозии легочной артерии PESI для отбора пациентов, имеющих возможность амбулаторного лечения.

### **Исследование THEMIS-PAD: значение комбинации тикагрелора и аспирина при ишемической болезни сердца (ИБС), СД 2 типа и периферическом атеросклерозе**

В ранее представлявшемся рандомизированном исследовании THEMIS у пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа сопоставлялось прогностическое действие комбинации тикагрелора с аспирином и стандартной монотерапии аспирином. В фрагменте проекта THEMIS — исследовании THEMIS-PAD участвовали 1687 пациентов с сопутствующим заболеванием периферических артерий. У них суммарная частота серьезных неблагоприятных событий, связанных с нарушением кровообращения нижних конечностей (периферическая реваскуляризация, острая ишемия конечностей или обширная ампутация сосудистой этиологии), составляла

1,3% случаев в группе тикагрелора/аспирина по сравнению с 1,6% случаев в группе плацебо/аспирина ( $p=0,022$ ).

### **Связь повышенного уровня тропонина с осложнениями COVID-19**

В исследовании, проведенном в США, показано, что у пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеется высокая частота ССЗ и их осложнений. Ранее во французском исследовании также было продемонстрировано, что высокие уровни тропонина и мозгового натрийуретического пептида являлись независимыми предикторами осложнений COVID-19.

В работу было включено около 1200 пациентов, а на конгрессе представлялись результаты лечения первых 485 больных (средний возраст 68 лет, 46% — женщины, 49% — белые, 27% — афроамериканцы и 16% — латиноамериканцы). Показана высокая распространенность ССЗ (46%) и факторов их риска (более 40% страдали артериальной гипертензией, гиперлипидемией и СД) у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Повышенные уровни тропонина Т при поступлении оказались в значительной степени связаны со смертью в стационаре и с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, частота которых была выше, чем ожидалось, исходя из опыта лечения других респираторных инфекций.

### **Эффективность антигипертензивного лечения при нормальном уровне артериального давления (АД)**

Проведен мета-анализ 48 исследований эффективности антигипертензивной терапии с участием 348 854 пациентов. Пациенты были распределены на 7 подгрупп в зависимости от уровня систолического АД на момент начала исследования (менее 120, 120–129, 130–139, 140–149, 150–159, 160–169, 170 мм рт.ст. и выше). В среднем за 4 года наблюдения снижение САД на каждые 5 мм рт.ст. ассоциировалось с уменьшением относительного риска серьезных сердечно-сосудистых событий примерно на 10%. Риск инсульта, ИБС, СН и смерти от ССЗ снижался на 13%, 7%, 14% и 5% соответственно. Ни наличие ССЗ, ни уровень АД на момент включения в исследование не влияли на эффект лечения.

По мнению исследователей, снижение АД с помощью антигипертензивных препаратов уменьшает вероятность сердечно-сосудистых событий даже у людей с нормальным или незначительно повышенным АД. Однако наличие сопоставимого эффекта во всех анализированных группах не предусматривает проведение лечения в каждом случае. Для его инициации необходимо учитывать степень общего сердечно-сосудистого риска.

### **Связь бактерий кишечника с сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями**

Ранее было показано, что между микробиотой кишечника и заболеваниями имеется связь, однако степень, в которой микробиом кишечника человека может считаться определяющим фактором болезнью остается неизвестной.

С целью определения спектра заболеваний, связанных с микробиомом кишечника, в исследование было включено 422 417 взрослых белых британцев с информацией о генотипе. Средний возраст участников составлял 57 лет, 46% были мужчинами.

Исследователи оценили вероятные ассоциации, включая 35 отдельных однонуклеотидных полиморфизмов, которые влияют на микробиом кишечника человека. В целом, семь однонуклеотидных полиморфизмов были достоверно связаны с 29 заболеваниями, включая артериальную гипертензию, СН, гиперхолестеринемию, СД 2 типа, почечную недостаточность и остеоартрит.

По мнению экспертов, состав микробиома кишечника человека, определяемый генетическими и экологическими факторами, может влиять на предрасположенность к определенным заболеваниям, включая патологию сердечно-сосудистой системы, а также прогрессирование и исходы заболеваний. Уточнение выявленных связей может привести к разработке новых персонализированных стратегий стратификации риска и профилактических мероприятий, направленных на микробиом кишечника.

*Источники литературы представлены на официальном сайте Европейского общества кардиологов (<https://www.escardio.org>).*



## Правила для авторов

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом, медицинском журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Редакция: ноябрь, 2018 г.

**ВНИМАНИЕ!** Правила вступают в действие с ноября 2018 г. Правила описывают условия публикации рукописей (статей) через сайт. Редакция готова отвечать на вопросы и помогать авторам по вопросам подачи рукописи по адресу — [submissions.ihvdj@gmail.com](mailto:submissions.ihvdj@gmail.com). Адрес официального сайта журнала — <http://www.heart-vdj.com>

Научно-практический, рецензируемый, медицинский журнал для кардиологов и терапевтов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» издается с 2013 года. Основные направления издания — вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оригинальные статьи, дискуссии, лекции, обзоры литературы, рекомендации и важная информация для практических врачей.

*Общими критериями для публикации статей в журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах.*

Журнал «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» прилагает все усилия, чтобы привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам.

А именно: «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы:

подготовка и редактирование медицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>.

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT (<http://www.consort-statement.org>), обсервационных исследований — STROBE (<http://www.strobe-statement.org>), систематических обзоров и мета-анализов — PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), точности диагностики — STARD (<http://www.stard-statement.org>).

### **I. Виды рукописей, которые принимает журнал.**

Объем **оригинальной статьи** не должен превышать 3000 слов (включая источники литературы — до 15 источников, подписи к рисункам и таблицы), содержать следующие разделы: *введение* (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), *материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение*

и заключение. Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), не превышать 300 слов. Объем **лекции** — до 5000 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем **обзоров литературы** — до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем описания **клинического случая** — до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме. Объем **мнения по проблеме** — до 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

Журнал принимает к публикации оригинальные клинические исследования фазы 2, 3 и 4. Обзоры литературы должны базироваться на источниках не старше 5 лет. Журнал принимает к публикации англоязычные статьи.

## II. В единый файл «Направительное (сопроводительное) письмо» объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о предыдущих публикациях авторов по той же теме или пре-публикации.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предположительные сроки защиты.

«Направительное (сопроводительное) письмо» должно быть оформлено на одном или двух листах. Использование бланка официального учреждения — по выбору авторского коллектива. В обращении: «Главному редактору Российского кардиологического журнала, академику РАН, профессору Оганову Р.Г.». Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи**.

«Направительное (сопроводительное) письмо» сканируется. Файл в формате .jpeg прикрепляется как дополнительный файл рукописи.

**Отсутствие** направительного письма или неполный текст письма (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

**III. Подать статью в журнал может любой из авторов.** Обычно это тот, кто потом ведет переписку с редакцией и на чью почту приходят уведомительные письма (при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

Автор регистрируется на сайте, вписывая полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются **все** авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения, ORCID — всех авторов).

Если у автора несколько мест работы, то пишется: 1. «Название учреждения...», 2. «Название учреждения...». Название учреждения пишется в сокращенном виде, например, ГБОУ Московский государственный университет, Москва. Скобки не ставятся.

**Как заполнять метаданные статьи: все данные, которые вносятся в «метаданные статьи» должны в точности соответствовать данным, указанным в тексте статьи!**

**1. Имена авторов** (не нужно писать полностью, формат журнала предусматривает публикацию фамилии и инициалов. Поэтому в «окнах», где ставятся имя и отчество авторов пишутся заглавные буквы с точкой (пример: А.).

**2. Названия учреждений** (пишутся официальные наименования. При этом — идет сокращение ФГБУ, ГБОУ и т.п.; кавычки ставятся; Минздрава России, город без буквы г.

**3. Должности и звания** (используются традиционные сокращения: м.н.с, с.н.с., в.н.с., к.м.н., к.б.н., д.м.н.), заведующий сокращается до зав., далее пишется полное название лаборатории /отделения/ кафедры; директор, руководитель, профессор — не сокращается.

**4. Очередность авторов.** Очередность авторов должна заноситься в систему в соответствии с очередностью в статье. Перемещения осуществляются маленькими стрелками «верх»/«низ», которые расположены под данными каждого из авторов. У данных автора, ответственного за переписку, ставится точка в кружочек, обозначающий данную информацию. У других авторов точки ставить не нужно.

**5. Резюме.** Разделы резюме должны точно соответствовать разделам, прописанным в Правилах

для авторов. Если разделы не будут внесены правильно, то Редакция попросит их откорректировать. То, что авторы в данный момент публикуют на сайте, потом попадет во все системы после окончательной публикации! Будьте внимательны.

**6. Оформление литературных ссылок.** Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция литературных ссылок в соответствии с Правилами для авторов. Авторы могут «забыть» и где-то не убрать точку (такие несоответствия могут быть исправлены в Редакции), но если оформление литературы кардинально отличается от того, что требуется или присутствуют гиперссылки, то Редакция не будет начинать работать со статьей.

**7. Ключевые слова.** Пишутся с маленькой буквы, через точку с запятой. В конце ставится точка. В тексте статьи ключевые слова пишутся через запятую.

Отдельно готовится **файл в Word**, который потом **отправляется как дополнительный файл**. Файл должен содержать:

**1. Титульный лист рукописи.** Название рукописи пишется заглавными буквами, без переносов, полужирным шрифтом. Инициалы и фамилии авторов — Иванов И. И., Петров П. П. Приводится полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и перед названиями учреждений (см. Пример оформления).

**2. Информацию об авторах**, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности, ORCID; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

Все члены группы авторов должны отвечать всем **четырем критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка кон-

цепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И 2)** обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И 3)** окончательное утверждение для публикации рукописи **И 4)** согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования. Эта информация также должна содержаться в документе.

В случае, если у представленного материала имеются авторы, не отвечающие критериям авторства, но внесшие определённый вклад в работу, то они должны быть перечислены в этом документе и в конце текста статьи в разделе **Благодарности**.

**3. Информация о конфликте интересов/финансировании.**

Раздел содержит раскрытие **всеми авторами** возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: «**Конфликт интересов не заявляется**». Информация **о наличии конфликта интересов** должна быть также отражена в разделе *Конфликт интересов* в конце текста статьи.

**4. Информация о грантах.** Должна быть упомянута в конце текста статьи в разделе **Благодарности** и в конце раздела **Материал и методы** — с полным описанием роли источника финансирования в выполнении работы (дизайн, сбор информации, анализ, интерпретация данных и пр.).

**5. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.**

**Пример оформления:**

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен

Пример оформления:

## Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ

Муромцева Г. А.<sup>1</sup>, Концевая А. В.<sup>1</sup>, Константинов В. В.<sup>1</sup>, Артамонова Г. В.<sup>2</sup>, Гатагонова Т. М.<sup>3</sup>,...

<sup>1</sup> ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup> ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово;

<sup>3</sup> ГОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ;..., Россия.

Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Эта информация также должна быть отражена в разделе статьи **Материал и методы**.

Вся дополнительная информация (разрешения, анкеты и пр.) может быть затребована у авторов дополнительно при подготовке работы к печати.

**6. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется).**

**7. Копирайт.** Использование в статье любого материала (таблицы, рисунка), обозначенного значком копирайта должно быть подтверждено специальным разрешением от автора или издателя.

**8. Информация о полученном согласии у пациентов на проведение исследования.**

Получение согласия у пациентов на проведение исследования должно быть также отражено в разделе **Материал и методы**.

**9. Для всех клинических исследований:** информация о регистрации и размещении данных о проводимом исследовании в любом публичном регистре клинических исследований. Под термином «клиническое исследование» понимается любой исследовательский проект, который затрагивает людей (или группы испытуемых) с/или без наличия сравнительной контрольной группы, изучает взаимодействие между вмешательствами для улучшения здоровья или полученными результатами. Всемирная организация здравоохранения предлагает первичный регистр: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ([www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html](http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html)). Клиническое исследование считается достоверным на группе более 20 пациентов.

**10. Количество слов в статье** (без учёта резюме, источников литературы, подписей к рисункам и таблиц), **количество таблиц и рисунков.**

**Отсутствие** информационного файла или неполный текст (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

**IV.** Поскольку **основной файл рукописи** автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

- Название статьи
- Резюме с ключевыми словами

- Список сокращений
- Текст
- Благодарности (если таковые имеются)
- Список литературы
- Таблицы, рисунки (если их можно встроить в текст формата Word).

**Название статьи** — пишется с прописной буквы (**Распространенность факторов риска ...**), в конце точка не ставится.

**Резюме с ключевыми словами** — разделы оформляются каждый с отдельной строки, выделяются жирным шрифтом, в соответствии с типом представляемой рукописи: в *структурированном резюме 5 разделов* (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), в *неструктурированном резюме* приводится описание работы и Ключевые слова.

Резюме должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов. Например, раздела «Актуальность» в резюме нет. Авторы прописывают актуальность своей работы во вступительном разделе рукописи.

Объем Ключевых слов не должен превышать 6. При публикации ключевых слов через сайт необходимо выбрать опцию — писать слова через запятую.

После Ключевых слов **ставится Конфликт интересов** (он так же дублируется в конце статьи), после него (если имеется) **ставится Регистрационный номер клинического исследования.**

**Список сокращений** — при составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раз. Обычно сокращаются часто используемые в рукописи термины (например, АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE).

Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках. Например, артериальное давление (АД); частота сердечных сокращений (ЧСС). Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раз).

Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю, в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение.

Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире». **Пример оформления:** АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

**Текст** — текст рукописи оригинальных работ должен быть структурированным: Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение. Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

Текст печатается на листе формата А4, размер шрифта — 12 pt, интервал между строками — 1,5, поля 2 см со всех сторон. При обработке материала используется система единиц СИ, знак% ставится через пробел от цифры, значение  $p$  пишется с запятой:  $p < 0,0001$ ; значение  $n$  пишется с маленькой буквы ( $n=20$ ); знаки  $>$ ,  $<$ ,  $\pm$ ,  $=$ ,  $+$ ,  $-$  при числовых значениях пишутся без пробела; значение «год» или «года» оформляется — 2014 г или 2002–2014 гг.

Статья должна быть тщательно выверена автором (ами). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

**Статистика** — все публикуемые материалы должны соответствовать «Единым требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997, 126: 36–47). В подготовке статистической части работы рекомендуется использовать специальные руководства, например, Европейского кардиологического журнала: [www.oxfordjournals.org/our\\_journals/eurheartj/for\\_authors/stat\\_guide.html](http://www.oxfordjournals.org/our_journals/eurheartj/for_authors/stat_guide.html)

Статистические методы подробно описываются в разделе «Материал и методы».

**Благодарности** — все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности», который располагается в конце текста статьи перед разделом Литература.

**Оформление графиков, схем и рисунков** — таблицы и рисунки следует располагать после **текста статьи**, поскольку рецензент и редактор смотрят на рукопись в целом. Однако, для печати в журнале (на этапе создания макета) графики, схемы и рисунки необходимы в электронном варианте в форматах

«MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw», «MS PowerPoint», фотографии с разрешением не менее 300 точек на дюйм. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи.

Эти файлы обозначаются как дополнительные. Рисунки не должны повторять материалов таблиц.

Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается в конце текста (после списка литературы) с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).

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 должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: \*, †, §, ||, ¶, #, \*\*, †† и т.д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

Каждое первое упоминание рисунка или таблицы в тексте выделяется желтым маркером. Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предложение, используется полное написание слова — «рисунок 1», «таблица 1»; если слова заключаются в скобки, используется также полное написание слова — (рисунок 1), (таблица 1).

Предоставление Основного файла рукописи **с фамилиями авторов или названиями учреждений** является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

## V. Оформление списка литературы.

Литературные ссылки указываются в **порядке цитирования** в рукописи. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1] или [1, 2]. Каждая ссылка в списке — с новой строки (колонкой). Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Особенно пристальное внимание на данный пункт просим обратить тех авторов, которые подают «Обзор литературы».

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Если необходимо сделать цитирование имен авторов в тексте, то необходимо указать фамилию первого автора с инициалами, год работы. **Пример оформления:** Smith AA, et al. (2008).

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодов в следующем порядке: **авторы и название журнала транслитерируются латиницей, а название статьи — смысловой транслитерацией (перевод на английский язык)**. Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у источника (журнала) нет официального названия на английском языке).

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте по образцу, приведенному ниже.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор (ы).

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. 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.

В обязательном порядке у всех статей указываются **DOI**, у всех книг **ISBN**. **Не принимаются** ссылки на диссертации, патенты, тезисы и любые сборники без выходных данных и ISBN.

#### **Примеры оформления ссылок:**

*Цитирование статьи:*

Smith A, Jones B, Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. Lancet. 2008;372:1201-09. doi:10.0000/0000-0000-

*Русскоязычные источники с транслитерацией:*

Bart BYa, Larina VN, Brodskiy MS, et al. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. Russ J Cardiol. 2011;6:4-8. (In Russ.) Барт Б. Я., Ларина В. Н., Бродский М. С., и др. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. Российский кардиологический журнал. 2011;6:4-8. doi:10.15829/1560-4071-2011-6-4-8.

*Цитирование книги:*

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 200. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008 г. 200. ISBN 0000-0000.

*Цитирование главы в книге:*

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990:398-420). ISBN 0000-0000.

*Цитирование главы русскоязычной книги:*

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In. National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Poligraf, 2011:203-93. (In Russ.) Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4 е издание. М.: Силицея-Полиграф, 2011:203-96. ISBN 0000-0000.

*Цитирование Web-ссылки:*

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004)

Все источники литературы проверяются на корректность через систему Российской электронной библиотеки. Значительные ошибки в цитировании или дублирование источника являются причиной возврата рукописи авторам на доработку.

**VI. Комплектность рукописи.** Для загрузки рукописи на сайт автор готовит следующие документы:

**Основной файл** — текст статьи (система после загрузки его сама переименовывает, поэтому не важно, как он называется).

**Дополнительные файлы** — Направительное (сопроводительное) письмо, Информационный файл

с Титульным листом, информацией об авторах и раскрытием конфликта интересов, файлы с рисунками.

**VII. Настоящий раздел регулирует взаимоотношения** между Фондом «Кардиопрогресс» в лице редакции журнала «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция» и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор».

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала 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 том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, дает разрешение на использование и обработку персональных данных.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации. В случае несвоевременного ответа автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

### **VIII. Порядок рецензирования рукописей**

1. Рукопись следует направлять в электронном виде в Редакцию через сайт — <http://www.heart-vdj.com>. Рукопись должна быть оформлена в соответствии с настоящими требованиями к научным статьям, представляемым для публикации в журнале.

2. Как только автор размещает статью в системе, Редакция автоматически получает уведомительное письмо о получении рукописи. Автор может отслеживать этапы работы над своей рукописью через сайт.

3. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.

4. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на

рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

5. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. Рукопись направляется рецензенту без указания имен авторов и названия учреждения.

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

7. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и не вносит значимых исправлений, то статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае Автору необходимо внести правки в последний вариант файла статьи, который находится на сайте (файл скачать с сайта, внести правки и еще раз разместить исправленную статью, предварительно удалив первичный (неисправленный) вариант). Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены. После получения положительного ответа рецензента, статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

9. Если рецензент выносит заключение о невозможности публикации статьи. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии, если он не согласен с выводами рецензента. В случае несогласия с мнением рецензента Автор имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию. Редакционная коллегия или уполномоченный ей редактор направляет свой ответ Автору.

10. Все рукописи, прошедшие рецензирование представляются на рассмотрение редакционной коллегии, которая принимает решение о публикации. После принятия решения о допуске статьи к публикации Редакция вставляет публикацию статьи в план публикаций. Информация о плане публикаций периодически размещается на сайте журнала.

11. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, ори-

гинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

12. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции в течение 5-х лет с момента публикации.

## **IX. Порядок публикации рукописей**

1. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

2. Каждый номер журнала формируется отдельным ответственным редактором, назначаемым Главным редактором и/или редакционной коллегией. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для публикации, при этом он может руководствоваться как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

3. Все выбранные статьи поступают в работу к научному редактору и корректору. Перед макетированием статья будет доступна Автору через сайт. На этом этапе можно будет прислать замечания по тексту статьи. Автор обязан прислать согласие на публикацию или свои замечания в установленные сроки, указанные в сопроводительном письме.

4. Редакция не высылает авторский экземпляр по почте или PDF статьи по электронной почте, поэтому Редакция просит оформить подписку на электронную или печатную версию журнала.

Подписка осуществляется по полугодиям (через подписные агентства) или на год (через сайт Издательства). Если рукопись прислана во второй половине года, то следует оформить подписку на последующий год.

## **X. После публикации в журнале**

1. Информация о публикации статьи распространяется по следующим научным базам цитирования: РИНЦ, WoS (в рамках платформы РИНЦ), Scopus, EBSCO, КИБРЛЕНИНКА и другие. Статье присваивается индекс DOI и полный текст размещается в открытом доступе на сайте журнала.

2. Информация о публикации номера распространяется по рассылке Российского кардиологического общества (пресс-релиз) и в социальных сетях.

3. Мы ожидаем от авторов статей также активно прилагать усилия для доведения результатов о своих научных изысканиях до всеобщего сведения, а именно: иметь в наличии личную страницу в Интернет (personal page), следить и обновлять свой профиль ORCID и ResearcherID, привлекать к своей работе коллег через социальные сети.

#### **XI. Отзыв или исправление статей**

Полный текст политики журнала по Отзыву и исправлению статей находится в информационном разделе на сайте. Редакция руководствуется Рекомендациями COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>. в случаях:

##### **Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос об отзыве публикации, если:**

- у них есть четкие доказательства недостоверности публикуемой информации, возникшей либо в результате сознательных действий (например, фальсификации данных), либо из-за добросовестных ошибок (например, ошибок в расчётах или экспериментах);
- выводы были ранее опубликованы в другом издании, и при этом отсутствуют надлежащие ссылки, разрешения и обоснования необходимости повторной публикации (т.е. случаи дублирующей публикации);
- она является плагиатом;
- описывает неэтичные исследования.

##### **Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о выражении беспокойства, если:**

- они получили сведения о неподобающих действиях авторов, но нет чётких доказательств такого их поведения;
- имеются аргументы, что результаты работы являются недостоверными, и учреждение, в котором работают авторы, не собирается выяснять истину;
- они считают, что расследование предполагаемых нарушений, совершённых авторами в связи с публикацией, либо не было, либо не будет справедливым, беспристрастным и убедительным;
- ведётся расследование нарушений авторов, но его результаты не ожидаются в достаточно скором времени.

##### **Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о внесении поправок, если:**

- небольшая часть в остальном качественной публикации оказывается недостоверной (особенно из-за добросовестных ошибок);

- список авторов/спонсоров содержит ошибки (то есть, в нём отсутствует тот, кто достоин быть автором, или в него было включено лицо, не отвечающее критериям авторства).

##### **В большинстве случаев отзыв не является уместным, если:**

требуется изменить авторство, но нет никаких оснований сомневаться в обоснованности выводов.

#### **XII. Позиция журнала по электронному резервному копированию (если журнал больше не публикуется)**

Целью резервного копирования является предотвращение потери информации при сбоях оборудования, программного обеспечения, в критических и кризисных ситуациях и т.д.

Резервному копированию подлежат информация следующих основных категорий: — персональная информация авторов (личные каталоги на файловых серверах); — pdf опубликованных статей; — информация о литературных ссылках на статью в системе DOI.

**Вся данная информация находится в открытом доступе в системе Российского индекса цитирования на сайте Электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)**

**XIII. Информация о видах подписки** размещается на сайте журнала в разделе «Подписка»: <http://www.heart-vdj.com>

#### **XIV. Контактные данные**

Название журнала на английском языке International heart and vascular disease journal.

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

<http://www.heart-vdj.com>

По вопросам приема статей, принятии решения о публикации, рецензиям — [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru)

По организационным вопросам (работа с сайтом, подписка) — [editor.ihvdj@gmail.com](mailto:editor.ihvdj@gmail.com)

Почтовый адрес: 127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6, стр. 2, оф. 213

#### **Подготовка статей**

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word. В нём нет имён авторов и названий учреждений.

Файлы с направительным письмом и общей информацией подготовлены для загрузки на сайт.

3. Цитируемая литература представлена полностью, оформлена по Правилам для авторов и не содержит дублей. Все ссылки на литературу обозначены в тексте статьи.

4. Текст набран с полуторным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в конце документа.

5. Текст **соответствует** стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в [Правилах для авторов](#).

6. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то **выполнены требования** документа Обеспечение слепого рецензирования.

7. Автор **внимательно** ознакомился с [Правилами для авторов](#).

8. Автор **даёт разрешение** на обработку и использование своих персональных данных.

## Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой

публикации работы на условиях лицензии [Creative Commons Attribution License](#), которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. [The Effect of Open Access](#)).

## Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

ISSN: 2311-1623 (Print)

ISSN: 2311-1631 (Online)





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](http://www.cardioprogres.ru)

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: [inf.cardio@gmail.com](mailto:inf.cardio@gmail.com)

Москва, Россия