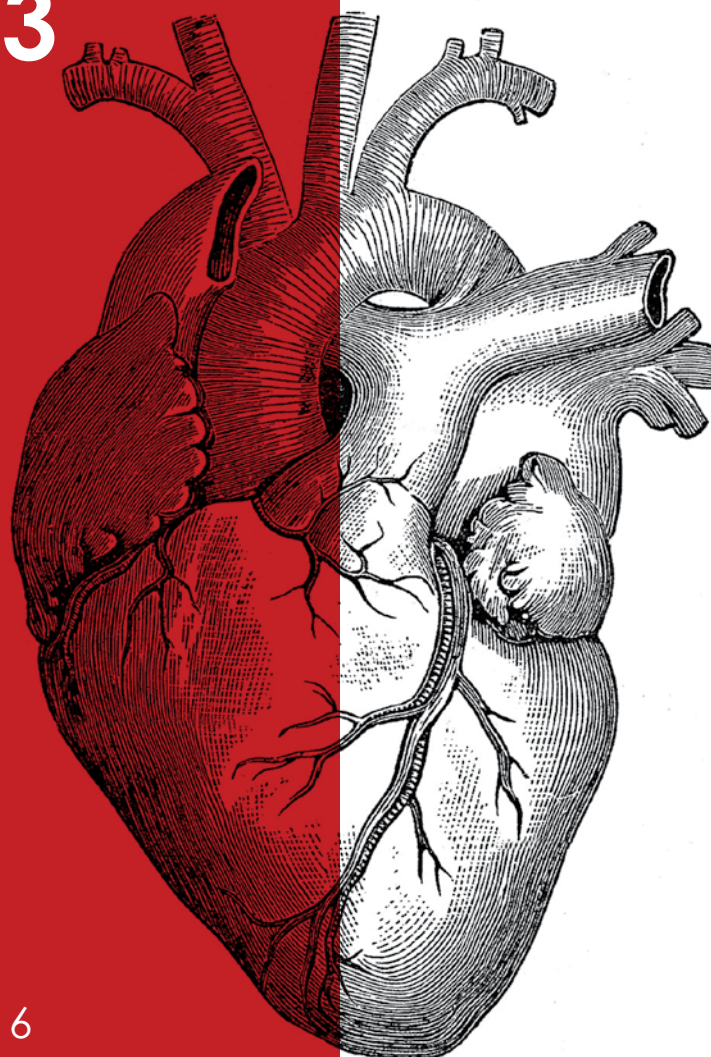


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

55

ТОМ 19
2023

КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ № 6

Сердечно-сосудистые осложнения при эндогенном гиперкортицизме: особенности диагностики

6

Условия эффективного применения догоспитального тромболитика у пациентов с инфарктом миокарда

22

Эссенциальная тромбоцитемия, ассоциированная с носительством JAK2 в 14-м экзоне: разбор клинического случая

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



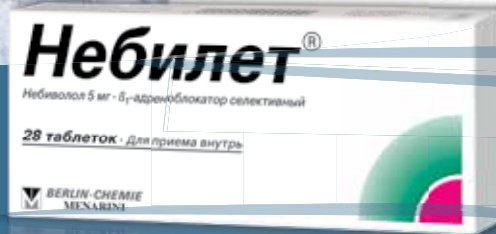
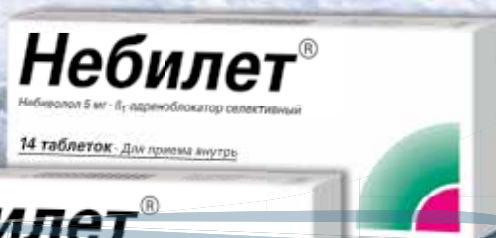
Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие на метаболические показатели³



- Один раз в сутки¹
- Два механизма действия¹

АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет.

Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксафенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 07.10.2022.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® от 07.10.2022. 2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44. 3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU_NEB_06_2022_V01_p_rint Дата утверждения 11.2022.

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 55.
Кардиология и ангиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Руководитель проекта
«Кардиология и ангиология»
С. ПАРХОМЕНКО
(s.parkhomenko@medcongress.su)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 22.
Cardiology and Angiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
Advertising Manager
'Cardiology and Angiology'
S. PARKHOMENKO
(s.parkhomenko@medcongress.su)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Тираж 15 500 экз. Выходит 4 раза в год.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Print run of 15 500 copies. Published 4 times a year.

Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.

The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

Р.С. КОШАРНАЯ, Ж.Е. БЕЛАЯ, Е.О. МАМЕДОВА,
Е.Г. ПРЖИЯЛКОВСКАЯ, З.Т. ЗУРАЕВА, М.С. МИЧУРОВА,
В.Ю. КАЛАШНИКОВ
Сердечная недостаточность при эндогенном гиперкортицизме:
особенности диагностики и обратимость при достижении
ремиссии заболевания 6

Ретроспективные исследования

З.А. АЛИМОВА, А.А. БЫКОВА, З.К. САЛПАГАРОВА,
М.И. ЧАШКИНА, Д.А. АНДРЕЕВ, А.Л. СЫРКИН,
Н.А. НОВИКОВА
Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов
с неклапанной фибрилляцией предсердий в отделениях
терапевтического профиля многопрофильных стационаров
Северо-Кавказского федерального округа 16

Лекции для врачей

О.В. АВЕРКОВ
Догоспитальный тромболитиз при инфаркте миокарда.
Условия для успешного применения 22

Клиническая практика

Н.А. ПОТЕМКИНА, М.Г. ГЛЕЗЕР, О.Г. ДВОРИНА,
Е.А. СТАФЕЕВА, Н.В. СОТНИКОВ, В.К. ОХОТА
Случай раннего выявления эссенциальной тромбоцитемии,
ассоциированной с носительством JAK2 в 14-м экзоне,
у молодого пациента 28

Обзор

С.С. ТЕЛКОВА, А.И. КОЧЕТКОВ, А.Е. ВОРОБЬЕВА,
С.С. ЕРЕМИНА, О.Д. ОСТРОУМОВА
К вопросу о структуре сопутствующих заболеваний
и назначении антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого
и старческого возраста с фибрилляцией предсердий 30

Contents

Clinical Studies

R.S. KOSHARNAYA, Zh.Ye. BELAYA, Ye.O. MAMEDOVA,
Ye.G. PRZHIYALKOVSKAYA, Z.T. ZURAEVA, M.S. MICHUROVA,
V.Yu. KALASHNIKOV
Heart Failure with Endogenous Hypercortisolism:
Diagnostic Features and Reversibility Upon Achieving Disease
Remission

Retrospective Studies

Z.A. ALIMOVA, A.A. BYKOVA, Z.K. SALPAGAROVA,
M.I. CHASHKINA, D.A. ANDREEV, A.L. SYRKIN,
N.A. NOVIKOVA
The Features of Anticoagulant Therapy for Patients
with Non-Valvular Atrial Fibrillation in Departments of Internal
Medicine of Multidisciplinary Hospitals in the North Caucasus
Federal District

Clinical Lectures

O.V. AVERKOV
Prehospital Thrombolysis in Myocardial Infarction.
Conditions for Successful Application

Clinical Practice

N.A. POTECHKINA, M.G. GLEZER, O.G. DVORINA,
Ye.A. STAFEEVA, N.V. SOTNIKOV, V.K. OKHOTA
A Case of Early Detection of Essential Thrombocytemia
Associated with JAK2 Carrier in Exon 14
in a Young Patient

Review

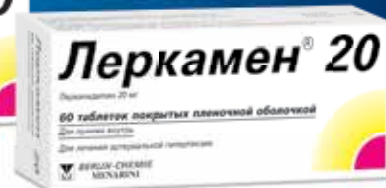
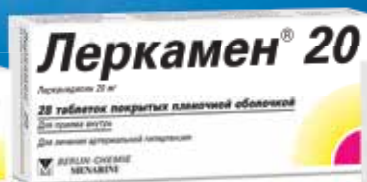
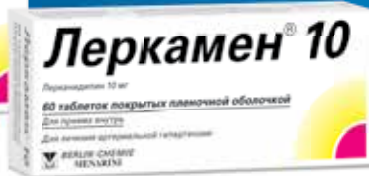
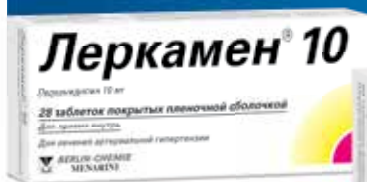
S.S. TELKOVA, A.I. KOCHETKOV, A.Ye. VOROBYOVA,
S.S. YEREMINA, O.D. OSTROUMOVA
To the Question of the Structure of Concomitant Diseases
and the Prescription of Anticoagulant Therapy in Elderly
and Senile Patients with Atrial Fibrillation

Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1, 2}



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата «Леркамен®» (международное непатентованное наименование: лерканидипин, дозы 10 мг и 20 мг)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия I-II степени у взрослых пациентов. **Способ применения и дозы.** Внутрь по 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или 1/2 таблетки препарата Леркамен® 20) 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбираться постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть практически не содержит натрия. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; стойкая сердечная недостаточность без лечения; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) включая пациентов, находящихся на диализе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. **С осторожностью.** Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента СYP3A4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность (до начала применения препарата необходимо компенсация хронической сердечной недостаточности); пожилой возраст. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-250822 от 25.08.2022 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-230822 от 23.08.2022 г.

1. Barrios V, et al. ELYPSE STUDY. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100.

Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в повседневной клинической практике: исследование ELYPSE. В исследовании ELYPSE оценивали эффективность и переносимость лерканидипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1 или 2 степени. Это было открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование в реальной клинической практике. Главной целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности и переносимости препарата. Вторичная цель состояла в оценке комплаенса пациента. Лерканидипин 10 мг в сутки назначали пациентам (n=9059), которым было показано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция. Длительность наблюдения 3 месяца. Средний возраст пациентов 63 года. Результаты: исходное АД 160±10/96±7 мм рт ст, ЧСС 77±9 уд в мин. Через 3 месяца наблюдения АД составило 141±11/83±7 мм рт. ст. и ЧСС 75±8 уд в мин (p<0.001). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 6,5%, среди которых наиболее часто наблюдались головная боль (2,9%), отек ног (1,2%), приливы (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Отмена терапии из-за НЯ составила менее 1%. В этом исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость в повседневной клинической практике.

2. Leonetti G, et al. COHORT Study. Am J Hypertens. 2002 Nov;15(11):932-40.

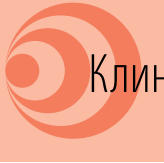
Переносимость длительного лечения лерканидипином по сравнению с амлодипином и лацидипином у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании COHORT изучали профиль переносимости лерканидипина по сравнению с двумя другими антагонистами кальция (амлодипин и лацидипин) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Это многоцентровое, двойное слепое, в параллельных группах исследование, с участием 828 пожилых пациентов, ≥60 лет, рандомизированных в группы лерканидипина 10 мг/день (n=420), амлодипина 5 мг/день (n=200) или лацидипина 2 мг/день (n=208). При неудовлетворительном контроле АД дозу препарата удваивали, далее к терапии добавляли эналаприл или атенолол (при необходимости - диуретики). Пациентов наблюдали в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты развития периферического отека в трех группах лечения. Также безопасност препаратов оценивалась на основании частоты развития других нежелательных явлений, симптомах, изменениях самочувствия пациента, частоте сердечных сокращений, лабораторных тестах и ЭКГ. Результаты: У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще наблюдались отеки ног (19%; p<0.001) и чаще встречались случаи раннего отказа от терапии из-за отека (8,5%); по сравнению с лерканидипином (9% и 2.1%) и лацидипином (4% и 1.4%). Также симптомы, связанные с отеком (отек и тяжесть в нижних конечностях), значительно чаще (P<0,01) возникали при применении амлодипина (50% и 45% соответственно), чем при применении лерканидипина (35% и 33%) и лацидипина (34% и 31%). Большинство случаев отеков ног возникло в течение первых 6 месяцев, при этом разница между видами лечения была очевидна с момента начала лечения. Другие побочные эффекты, связанные с приемом препарата, не различались между видами лечения. Артериальное давление было одинаково эффективно снижено в трех группах. В группе лерканидипина в течение 6 месяцев АД, измеренное стоя, достоверно снизилось с 169 ± 11/ 98 ± 7 до 140 ± 15/84 ± 9 мм Hg (P<0.01). Случаев ортостатической гипотензии во время исследования не зарегистрировано. Два липофильных дигидропиридиновых антагониста кальция, лерканидипин и лацидипин, обладают антигипертензивным действием, сравнимым с таковым амлодипина, но имеют лучший профиль переносимости.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-01-2022-v02-print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2022

По лицензии Recordati
000 «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д.10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Реклама

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Сердечная недостаточность при эндогенном гиперкортицизме: особенности диагностики и обратимость при достижении ремиссии заболевания

Р.С. Кошарная, Ж.Е. Белая, Е.О. Мамедова, Е.Г. Пржиялковская, З.Т. Зураева, М.С. Мичурова, В.Ю. Калашников

Адрес для переписки: Раиса Станиславовна Кошарная, r.kosharnaya@gmail.com

Для цитирования: Кошарная Р.С., Белая Ж.Е., Мамедова Е.О. и др. Сердечная недостаточность при эндогенном гиперкортицизме: особенности диагностики и обратимость при достижении ремиссии заболевания. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (55): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-55-6-14

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) проявляется поражением многих органов и тканей вследствие длительного воздействия на организм избыточного количества глюкокортикоидов. Среди клинических симптомов заболевания часто встречаются одышка, слабость, снижение толерантности к нагрузке, тяжелые миопатии, что предполагает возможность поражения сердечной мышцы. Вместе с тем данные о развитии у пациентов с ЭГ сердечной недостаточности и ее обратимости представлены единичными клиническими описаниями, вероятно из-за редкости заболевания.

Цель – уточнить основные сердечно-сосудистые осложнения ЭГ, акцентировав внимание на развитии сердечной недостаточности, и изучить возможность обратимости этих изменений.

Материал и методы. В исследование были включены 70 пациентов с ЭГ (54 женщины и 16 мужчин; средний возраст – 46 [35; 55] лет; средняя продолжительность заболевания – 5,7 года), госпитализированных в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с диагнозом ЭГ в период с октября 2018 г. по декабрь 2022 г. Всем пациентам при включении в исследование и через шесть месяцев после хирургического лечения проведены стандартное клиничко-инструментальное обследование, эхокардиография (эхоКГ) с определением глобальной продольной деформации миокарда, определены биомаркеры сердечной недостаточности – NT-proBNP и ST2. Кроме того, у пациентов с сохраненной фракцией выброса в момент включения в исследование и через шесть месяцев после радикального лечения применялись алгоритмы диагностики сердечной недостаточности H2FPEF и HFA-PEFF.

Результаты. Включенные в исследование 70 пациентов с ЭГ имели верифицированный эндогенный гиперкортицизм (свободный кортизол в суточной моче – 1193,5 [690,9; 2034,6], референсный интервал – 100–379 нмоль/сут, кортизол в слюне в 23.00 – 21,57 [13,03; 43,89], референсный интервал – 0,5–9,65 нмоль/л). Причиной ЭГ в 51 случае стала болезнь Иценко – Кушинга, в девяти – АКГТ-эктопированный синдром, в десяти – кортизол-секретирующая аденома надпочечника. Диагноз сердечной недостаточности верифицирован у 46 (65,7%) из 70 пациентов. Ремиссия ЭГ через шесть месяцев после радикального лечения подтвердилась у 52 пациентов, у 39 больных в результате лечения возникла надпочечниковая недостаточность. Среди 36 повторно обследованных пациентов с ремиссией ЭГ исходно диагноз сердечной недостаточности был подтвержден у 26 пациентов, у 16 из них сердечная недостаточность регрессировала, о чем свидетельствовали результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Заключение. ЭГ приводит к повреждению сердечной мышцы с развитием клинических, лабораторных и инструментальных признаков сердечной недостаточности. При этом достижение эукортицизма приводит к полному регрессу сердечной недостаточности в половине зафиксированных случаев.

Ключевые слова: эндогенный гиперкортицизм, хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры сердечной недостаточности NT-proBNP, ST2, диагностические алгоритмы H2FPEF и HFA-PEFF



Введение

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) представляет собой тяжелое эндокринное заболевание, возникающее из-за длительного воздействия избытка глюкокортикоидов [1–3].

У пациентов с ЭГ заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин выше по сравнению с общей популяцией, что обусловлено развитием инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, а также разрывом аневризм и тромбоэмболией легочной артерии [4, 5]. Установлено, что в отсутствие лечения у пациентов с ЭГ отмечается в четыре-пять раз более высокий уровень смертности, чем среди населения в целом. При этом только 50% пациентов выживают в течение пяти лет с момента установления диагноза в отсутствие лечения [6]. После двусторонней адреналэктомии пятилетняя выживаемость увеличивается до 86% [7]. По данным литературы, среди пациентов с ЭГ у большинства больных (70–80%) наблюдается АКГГ-зависимый ЭГ [1]. Известно, что это заболевание чаще встречается у женщин в возрасте 30–55 лет [8]. Эта половозрастная группа исходно имеет достаточно низкий сердечно-сосудистый риск. Кроме того, пациенты с ЭГ подвергаются воздействию избытка глюкокортикоидов в течение примерно трех-четырёх лет до установления диагноза и начала эффективного лечения. В результате увеличивается вероятность раннего развития сердечно-сосудистых осложнений. Еще большую тревогу вызывает тот факт, что, несмотря на достижение ремиссии ЭГ и нормализацию уровня кортизола, сохраняется повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Избыточное количество кортизола воздействует на минералокортикоидные рецепторы в кардиомиоцитах и вызывает ремоделирование сердца, фиброз и нарушение релаксации левого желудочка [10].

Высокий уровень кортизола в крови также может стимулировать экспрессию нескольких провоспалительных и адгезионных молекул, что приводит к повышению жесткости миокарда и сократительной дисфункции [11]. Структурные и функциональные изменения сердца более выражены у пациентов с артериальной гипертензией, что позволяет предположить наличие взаимосвязи между неблагоприятными эффектами гипертонии и избытком кортизола. Хроническая гиперсекреция кортизола может также вызывать центральное ожирение, резистентность к инсулину, дислипидемию, гиперкоагуляцию и метаболический синдром. Распространенность сахарного диабета при ЭГ колеблется от 18 до 30% [8, 12].

Цель нашего исследования – уточнить основные сердечно-сосудистые осложнения ЭГ, в частности развитие сердечной недостаточности, и изучить возможность обратимости подобных изменений.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, госпитализированные в отделение нейроэндокринологии и остеопатии, отделение терапевтической эндокри-

нологии и отделение хирургии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с подтвержденным диагнозом ЭГ в активной стадии в период с октября 2018 г. по декабрь 2022 г. Критерии исключения: возраст пациентов младше 18 и старше 65 лет, наличие в анамнезе длительного периода применения глюкокортикоидов, психических заболеваний, клинически значимого поражения коронарных артерий.

Пациентам выполнены следующие исследования:

- лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение уровней креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, хлора, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, кальция общего, глюкозы, показателей липидного профиля), показатели кортизола в слюне вечером, в крови вечером и в суточной моче, гликированный гемоглобин) на момент подтверждения диагноза ЭГ и через шесть месяцев после радикального лечения. Исследование общего анализа крови проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex NX (Sysmex Corporation, Япония), биохимического анализа крови – на анализаторе Architect c8000 (Abbott labs, США), свободного кортизола в слюне (референсный интервал – 0,5–9,65 нмоль/л) – на автоматическом анализаторе Cobas e601 (F. Hoffmann-La Roche Ltd) методом электрохемилюминесценции. Уровень кортизола в сыворотке крови вечером (референсный интервал – 46,0–270,0 нмоль/л) определяли методом электрохемилюминесценции на анализаторе Roche (Elecsys 2010; Cobas e601) стандартным набором, свободного кортизола в суточной моче (референсный интервал 100–379 нмоль/сут) – методом иммунохемилюминесценции на аппарате Vitros Eci с предварительной экстракцией диэтиловым эфиром;

- определение в сыворотке крови N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) исходно и через шесть месяцев после радикального лечения. Для оценки уровня NT-proBNP (референсный интервал для пациентов с синусовым ритмом – менее 125 пг/мл, для пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) – менее 365 пг/мл) использовали автоматизированную систему Cobas 6000 (Roche/Hitachi, Швейцария), для ST2 (референсный интервал – менее 35 нг/мл) – набор Presage ST2 Assay Kit (Critical Diagnostics, США). Натрийуретические пептиды – широко используемые для диагностики сердечной недостаточности биомаркеры. Кроме того, они позволяют оценить тяжесть течения и прогноз заболевания. NT-proBNP высвобождается кардиомиоцитами в ответ на растяжение. В настоящее время ведется поиск новых биомаркеров с целью диагностики сердечной недостаточности на ранней стадии и определения патогенетических механизмов



развития заболевания. Растворимый ингибитор туморогенности (ST2) относится к семейству рецепторов интерлейкина 1, способен связываться с интерлейкином 33, а также блокировать его иммуномодулирующие и антифибротические свойства. Повышение уровня ST2 свидетельствует о прогрессировании воспаления и фиброза миокарда. Прогностическая ценность биомаркера продемонстрирована в ряде исследований. Например, в исследовании Y. Song и соавт. участвовало 405 пациентов с сердечной недостаточностью, из них 110 – с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Период наблюдения составил 12 месяцев. Наиболее высокая частота неблагоприятных исходов и повторных госпитализаций выявлена у пациентов с повышенным уровнем ST2 (> 35 нг/мл). На основании полученных результатов был сделан вывод, что совместный анализ ST2 и натрийуретических пептидов обладает большей прогностической ценностью, чем определение только натрийуретических пептидов [13];

- электрокардиограмма при включении в исследование и через шесть месяцев после лечения. Регистрация электрокардиограмм проводилась на электрокардиографе ECG-1350 (Nihon Kohden Corporation, Япония);
- эхокардиография (эхоКГ), включая оценку диастолической функции и спекл-трекинг, при первичном обследовании и через шесть месяцев. эхоКГ выполнялась с помощью аппаратов VIVID E95 и VIVID E9 (GE Healthcare, США);
- суточное мониторирование электрокардиограммы при наличии клинических признаков нарушения ритма и проводимости сердца;
- тредмил-тест или эргоспирометрия при клинических симптомах стенокардии напряжения, клинически значимых нарушениях ритма и проводимости сердца, значимом снижении сократительной способности миокарда, коронарография – при наличии показаний;
- диагностические алгоритмы H2FPEF и HFA-PEFF у пациентов с сохраненной фракцией выброса в момент включения в исследование и через шесть месяцев после радикального лечения [14, 15].

Определение диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) является важным моментом диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, однако сопряжено с рядом трудностей. В 2018 г. был предложен алгоритм диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса – шкала H2FPEF (H2 – Heavy (индекс массы тела > 30 кг/м²), Hypertensive – два и более антигипертензивных препарата, F – Fibrillation, P – Pulmonary (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 35 мм рт. ст.), E – Elder (возраст > 60 лет), F – Fillingpressure (давление наполнения ЛЖ $E/e' > 9$)) содержит шесть основных критериев диагностики сердечной недостаточности: наличие у пациента ожирения, артериальной гипертензии,

ФП, легочной гипертензии (СДЛА > 35 мм рт. ст.), возраст > 60 лет и признаки повышенного давления наполнения ЛЖ ($E/e' > 9$), соответствующие определенному количеству баллов. Вероятность диагноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса определялась в зависимости от суммарного балла (0–9). Данная шкала позволяет лучше дифференцировать больных с сердечной недостаточностью. Ее прогностическое значение подтверждено в исследовании D. Sueta и соавт.: высокая частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий отмечалась у пациентов с количеством баллов от 7 до 9, при достижении 5–6 баллов фиксировалось увеличение неблагоприятных последствий [15]. В 2019 г. было опубликовано согласованное мнение Ассоциации специалистов по сердечной недостаточности, входящей в состав Европейского общества кардиологов. Эксперты предложили новый алгоритм диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса – HFA-PEFF (Heart Failure Association, Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности): шаг 1 (P) – Pretest assessment (анализ симптомов, анамнеза, факторов риска), шаг 2 (E) – Echocardiographic (эхоКГ и анализ уровня натрийуретических пептидов), шаг 3 (F1) – Functional testing (стресс-эхоКГ, инвазивная оценка гемодинамики), шаг 4 (F2) – Final aetiology (лучевые методы диагностики, генетический анализ, анализ биомаркеров) [16–18]. Для более точной диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса авторы алгоритма предложили большие и малые критерии с разной чувствительностью и специфичностью. Большие эхоКГ-критерии включают: $e'_{\text{септ.}} < 7$ см/с и $e'_{\text{лат.}} < 10$ см/с у пациентов моложе 75 лет, $e'_{\text{септ.}} < 5$ см/с и $e'_{\text{лат.}} < 7$ см/с у пациентов 75 лет и старше; $E/e' \geq 15$; скорость трикуспидальной регургитации выше 2,8 м/с, СДЛА > 35 мм рт. ст.; индекс объема левого предсердия > 34 мл/м² при синусовом ритме и > 40 мл/м² при ФП, индексированная масса миокарда ЛЖ (иММЛЖ) ≥ 149 г/м² у мужчин и ≥ 122 г/м² у женщин при индексе относительной толщины (ИОТ) $> 0,42$ [17, 18]. Малые эхоКГ-критерии включают в себя: $E/e' 9$ –14; глобальная продольная деформация ЛЖ $< 16\%$; индекс объема левого предсердия 29–34 мл/м² при синусовом ритме и 34–40 мл/м² при ФП; иММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин или ИОТ $> 0,42$ или толщина стенок ЛЖ ≥ 12 мм. К большому лабораторному критерию относится повышение уровня BNP > 80 пг/мл или NT-proBNP > 220 пг/мл при синусовом ритме и > 240 пг/мл или > 660 пг/мл при ФП [19]. Для малого лабораторного диагностического критерия характерны уровни BNP 35–80 пг/мл или NT-proBNP 125–220 пг/мл при синусовом ритме и уровни BNP 105–240 пг/мл или NT-proBNP 375–660 пг/мл при ФП [20, 21]. Перечисленные выше критерии подразделяются на функциональные, морфологические и лабораторные. К функциональным относятся характеристики трансмитрального и транстрикуспидального кровотока, показатели тканевой



доплерографии, а также глобальная продольная деформация, к морфологическим – размеры ЛП, ИММЛЖ, ИОТ, толщина стенок ЛЖ. Каждый большой критерий соответствует 2 баллам, малый – 1 баллу, полученные баллы суммируются. При сумме баллов ≥ 5 диагноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса считается подтвержденным, от 0 до 1 балла – маловероятным, от 2 до 4 баллов – предварительным – требуется дополнительное диагностическое исследование [22].

Статистический анализ

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., США). Данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й процентиля]. Для качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) значения. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Связь между различными показателями устанавливали непараметрическим методом для количественных данных Уилкоксона. Для качественных данных использовали критерий Мак-Немара. Связь между различными показателями определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,050$.

Результаты

В проспективном когортном исследовании участвовали 70 пациентов с ЭГ. Продолжительность заболевания составила в среднем 5,7 года (табл. 1).

Среди включенных в исследование пациентов с ЭГ у 51 диагностирована болезнь Иценко – Кушинга, у девяти – АКГТ-эктопический синдром, у десяти – кортизол-секретирующая аденома надпочечника (синдром Иценко – Кушинга).

Среди клинических симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто отмечались одышка, слабость, снижение толерантности к нагрузке, отеки нижних конечностей, слабость в мышцах нижних конечностей.

По результатам эхоКГ у 16 (22%) пациентов выявлено расширение левого предсердия, у 3 (4,3%) – ЛЖ. Кроме того, у 37 (52,9%) пациентов обнаружена гипертрофия ЛЖ, у 4 – умеренное снижение ФВ ЛЖ (40–50%). Нарушение диастолической функции зарегистрировано у 37 (52,9%) пациентов.

Помимо рутинных измерений при оптимальном качестве изображения 61 (85,9%) пациенту выполнено исследование глобальной продольной деформации миокарда. Ее снижение зафиксировано в 28 (39,4%) случаях. Визуализация спекл-деформации позволяет отслеживать механические свойства ЛЖ в режиме реального времени в трех измерениях на протяжении сердечного цикла, предоставляя более подробную информацию о функциональных изменениях [23].

Для уточнения диагноза сердечной недостаточности у всех пациентов определялись уровни NT-proBNP и ST2.

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет*	46,5 [35; 55]
Пол, абс. (%):	
■ мужской	16 (22,9)
■ женский	54 (77,1)
Индекс массы тела, кг/м ² *	31,8 [28,6; 36]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	68 (97,1)
Курение, абс. (%)	20 (28,6)
Сахарный диабет, абс. (%)	40 (57,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	5 (7,1)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, абс. (%)	5 (7,1)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	5 (7,1)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, абс. (%)	5 (7,1)
Полиморфная желудочковая экстрасистолия > 10% в сутки, абс. (%)	8 (11,4)
Одышка, абс. (%)	53 (75,7)
Слабость, абс. (%)	69 (96,6)
Снижение толерантности к нагрузке, абс. (%)	60 (85,7)
Слабость в мышцах нижних конечностей, абс. (%)	63 (90)
Отеки нижних конечностей, абс. (%)	25 (35,7)
Гемоглобин, г/л*	139 [127; 149]
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ² *	97 [83; 113]
Калий, ммоль/л*	4,3 [3,8; 4,6]
Гипокалиемия, абс. (%)	13 (18,6)
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л*	31,5 [20; 48]
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л*	19 [16; 27]
Общий холестерин, ммоль/л*	6,1 [4,9; 6,8]
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л*	4 [2,9; 4,4]
Кортизол в слюне в вечернее время, нмоль/л*	21,57 [13,03; 43,89]
Кортизол в суточной моче, нмоль/сут*	1193,5 [690,9; 2034,6]
Систолическое АД, мм рт. ст.*	130 [120; 150]
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	90 [80; 100]

* Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75].

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. АД – артериальное давление.



Таблица 2. Результаты применения алгоритмов H2FPEF и HFA-PEFF

Показатель	Значение
H2FPEF*	3 [2; 4]
HFA-PEFF*	3,5 [2; 5]

* Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75].

Таблица 3. Радикальное лечение эндогенного гиперкортицизма

Метод лечения	Количество пациентов
Эндоскопическая трансназальная аденомэктомия, абс. (%)	53 (74,6)
Удаление АКТГ-продуцирующего карциноида, абс. (%)	4 (5,6)
Лапароскопическая адреналэктомия с опухолью, абс. (%)	8 (11,2)
Двусторонняя адреналэктомия, абс. (%)	5 (7)

Таблица 4. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов с активной стадией и ремиссией эндогенного гиперкортицизма

Показатель	Исходно	Через шесть месяцев	p
ИМТ, кг/м ² *	32,5 [29,3; 37,8]	[31,5; 35,7]	< 0,01
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² *	103 [84,5; 113,5]	100 [88; 113]	1,0
Калий, ммоль/л*	4,2 [3,7; 4,6]	4,4 [4; 4,7]	0,134
Гипокалиемия, абс. (%)	6 (16,7)	1 (2,8)	0,059
Общий холестерин, ммоль/л*	5,7 [4,6; 6,9]	5,2 [4,6; 5,7]	0,091
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л*	3,8 [2,6; 4,6]	3,1 [2,5; 3,9]	0,43
Гликированный гемоглобин, %*	6,9 [6,4; 7,6]	5,8 [5,4; 6,4]	< 0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.*	130 [130; 150]	120 [110; 140]	< 0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	90 [80; 100]	80 [70; 90]	< 0,01
Артериальная гипертензия, абс. (%)	36 (100)	25 (64,1)	< 0,01
Гипопитуитаризм, абс. (%)	0	1 (2,8)	< 0,01
Терапия глюкокортикоидами, абс. (%)	0	20 (55,6)	< 0,01
Сахарный диабет, абс. (%)	23 (63,9)	15 (41,7)	< 0,05
Полиморфная желудочковая экстрасистолия > 10% в сутки, абс. (%)	5 (13,9)	0	< 0,01
Одышка, абс. (%)	29 (80,6)	13 (36,1)	< 0,01
Снижение толерантности к нагрузке, абс. (%)	31 (86,1)	4 (11,1)	< 0,01
Слабость в мышцах нижних конечностей, абс. (%)	33 (91,7)	5 (13,9)	< 0,01
Отеки нижних конечностей, абс. (%)	14 (38,9)	2 (5,6)	< 0,01

* Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75].

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. АД – артериальное давление.

Повышение уровня NT-proBNP >125 пг/мл зарегистрировано у 35 (49,3%) пациентов, уровня ST2 > 35 нг/мл – у 36 (50,7%).

С учетом того что у большинства больных систолическая функция ЛЖ была сохранена, для уточнения диагноза хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (> 50%) применялись диагностические алгоритмы, рекомендованные Американским обществом кардиологов (H2FPEF) и Европейским обществом кардиологов (HFA-PEFF) (табл. 2).

С учетом клинических данных, результатов эхоКГ, повышенного уровня биомаркеров сердечной недостаточности, результатов применения алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ (H2FPEF и HFA-PEFF) сердечная недостаточность диагностирована у 46 (65,7%) пациентов.

Пациентам с подтвержденным диагнозом сердечной недостаточности назначали терапию бета-блокаторами, петлевыми диуретиками, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Выявлена умеренная положительная корреляционная связь между снижением глобальной продольной деформации и уровнем кортизола в слюне вечером ($r = 0,266$; $p < 0,05$), между ремоделированием миокарда и уровнем кортизола в слюне вечером ($r = 0,397$; $p < 0,01$). Кроме того, значимая корреляционная связь установлена между уровнем кортизола в слюне вечером и уровнями биомаркеров сердечной недостаточности (для NT-proBNP – $r = 0,355$; $p < 0,01$; для ST2 – $r = 0,513$; $p < 0,01$). Значимая корреляционная связь также зафиксирована между уровнем кортизола в крови вечером, уровнем свободного кортизола в суточной моче и ST2 ($r = 0,500$; $p < 0,01$; $r = 0,513$; $p < 0,01$ соответственно). Кроме того, значимая положительная корреляционная связь установлена между уровнем кортизола в слюне и количеством баллов алгоритма HFA-PEFF ($r = 0,380$; $p < 0,01$).

Умеренная отрицательная корреляционная связь отмечалась между соотношением пиков транзитального кровотока E/A и уровнем кортизола в крови вечером ($r = -0,341$; $p < 0,01$).

Целями лечения ЭГ являются нормализация уровня кортизола и обратное развитие клинических симптомов [24]. Больным ЭГ выполнялось радикальное хирургическое лечение – удаление первичного очага (при болезни Иценко – Кушинга – эндоскопическая трансназальная аденомэктомия; при АКТГ-эктопическом синдроме – резекция очага (в нашем исследовании пациентам с АКТГ-эктопическим синдромом проводилась резекция легкого); при синдроме Иценко – Кушинга – лапароскопическая адреналэктомия с опухолью). В случае неэффективности проведенного ранее оперативного лечения и наличия жизнеугрожающих осложнений ЭГ выполнялась двусторонняя адреналэктомия (табл. 3).



Клинико-лабораторная ремиссия эндогенного гиперкортицизма через шесть месяцев после радикального лечения подтверждена у 52 из 70 пациентов, у 39 пациентов в результате лечения возникла надпочечниковая недостаточность.

Через шесть месяцев после радикального лечения полное обследование прошли 36 пациентов с ремиссией ЭГ.

Проведена оценка динамики клинико-лабораторных показателей у пациентов с ремиссией ЭГ (табл. 4).

По достижении ремиссии заболевания отмечалось снижение индекса массы тела, уровней артериального давления и гликированного гемоглобина, значимо уменьшились клинические симптомы (в частности одышка, снижение толерантности к нагрузке, слабость в мышцах нижних конечностей, периферические отеки). У пациентов с ремиссией ЭГ не зарегистрировано полиморфных желудочковых экстрасистол. Двум пациентам с ремиссией ЭГ, у которых было выявлено нарушение проводимости сердца, имплантирован постоянный электрокардиостимулятор: в одном случае из-за атриовентрикулярной блокады 3-й степени, в другом – в связи с синоатриальной блокадой 3-й степени.

У части пациентов в ремиссии заболевания сохранялись артериальная гипертензия и сахарный диабет, однако уменьшилась потребность в антигипертензивной и сахароснижающей терапии.

По результатам эхоКГ не выявлено значимых различий в ремоделировании левого предсердия и ЛЖ, диастолической дисфункции. Умеренное значимое различие зарегистрировано в показателях глобальной продольной деформации у пациентов с активной стадией заболевания и после достижения ремиссии ($p < 0,05$) (табл. 5).

Уровни биомаркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP и ST2) через шесть месяцев ремиссии были достоверно ниже (табл. 6).

Исходно уровень NT-proBNP > 125 пг/мл отмечался у 20 (55,6%) пациентов, уровень ST2 > 35 нг/мл – у 17 (47,2%) пациентов. После достижения ремиссии повышенный уровень NT-proBNP сохранился у 9 (25%) пациентов и ST2 – у 5 (13,9%) пациентов.

Кроме того, статистически значимое снижение количества баллов выявлено при использовании алгоритмов H2FPEF и HFA-PEFF (табл. 7).

Среди 36 повторно обследованных пациентов с ремиссией ЭГ исходно диагноз сердечной недостаточности был подтвержден у 26 пациентов, у 16 из них сердечная недостаточность регрессировала, на что указывали данные лабораторных и инструментальных исследований.

Обсуждение

В исследовании впервые было показано, что сердечная недостаточность развивается более чем у половины пациентов с ЭГ, несмотря на молодой возраст, преимущественно у женщин. Прямые корреляционные зависимости между уровнем кортизола в слюне

Таблица 5. Результаты эхоКГ у пациентов с ремиссией эндогенного гиперкортицизма

Показатель	Исходно	Через шесть месяцев после радикального лечения	p
ЛП, мл*	57 [50; 66]	57 [50; 68]	0,124
Индекс объема ЛП, мл/м ² *	29 [24; 33,7]	29,7 [25; 35]	0,6
МЖП, см*	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,2]	0,5
ЗС ЛЖ, см*	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,0
КДР ЛЖ, см*	4,7 [4,4; 5,0]	4,7 [4,4; 4,9]	0,3
ФВ ЛЖ, %*	58 [54; 62]	60 [56; 62]	1,0
Е, см/с*	66 [56; 79]	60 [56; 62]	0,8
Е/А*	0,9 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	0,4
е' септальное, см/с*	6 [5; 7]	6 [5; 8]	0,69
е' латеральное, см/с*	8 [6; 10]	9 [6; 10]	0,08
Е/е'*	9 [8; 11]	8 [6; 10]	0,57
СДЛА, мм рт. ст.*	25 [22; 27]	25 [23; 28]	0,8
Нарушение диастолической функции, абс. (%):			
■ 1-я степень	18 (50)	16 (44,4)	
■ 2-я степень	14 (38,9)	13 (36,1)	
■ 3-я степень	1 (2,8)	0	
Глобальная продольная деформация ЛЖ, % *	-16,7 [-18,3; -14,8]	- 17 [-20; -16,4]	0,03

* Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75].

Примечание. ЛП – левое предсердие. МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка. КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ. ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ. Е – максимальная скорость митрального кровотока в раннюю диастолу. А – скорость митрального кровотока в позднюю диастолу. е' – скорость смещения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии. Диастолическая дисфункция 1-й степени – легкая диастолическая дисфункция (нарушение расслабления), диастолическая дисфункция 2-й степени – умеренная диастолическая дисфункция (псевдонормальный тип наполнения), диастолическая дисфункция 3-й степени – тяжелая диастолическая дисфункция (рестриктивный тип наполнения). Глобальная продольная деформация ЛЖ – среднее значение сегментарных деформаций ЛЖ.

Таблица 6. Динамика уровней биомаркеров сердечной недостаточности

Показатель	Исходно	Через шесть месяцев	p
NT-proBNP, пг/мл*	132,8 [49,2; 444,4]	71,8 [13,4; 163,2]	0,004
ST2, нг/мл*	31,9 [22,7; 72,6]	25,9 [19,9; 33,3]	0,031

* Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75].

Таблица 7. Диагностические алгоритмы H2FPEF и HFA-PEFF в динамике

Показатель	Исходно	Через шесть месяцев	p
H2FPEF*	3 [3; 4]	2 [1; 4]	0,03
HFA-PEFF*	3,5 [2,5; 5,5]	2 [1; 4]	0,001

* Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75].



и суточной моче и маркерами сердечной недостаточности, а также обратимый характер развития сердечной недостаточности могут свидетельствовать о преимущественном влиянии кортизола на сердечную мышцу, подобно развитию проксимальной миопатии.

Важно отметить, что большинство исследований сердечно-сосудистых осложнений ЭГ касаются артериальной гипертензии, гиперлипидемии, нарушений углеводного обмена и изменений, выявленных при выполнении электрокардиограммы и эхоКГ.

Данные нашего исследования сопоставимы с результатами других исследований частоты артериальной гипертензии и гиперлипидемии [3, 4, 10].

Дилатационная кардиомиопатия с тяжелой левожелудочковой недостаточностью при ЭГ встречается редко. А. Frustaci и соавт. описали восемь случаев синдрома Кушинга у 473 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (1,7%). У всех пациентов имели место симптомы сердечной недостаточности и фракция выброса ЛЖ < 30%. Эндомиокардиальная биопсия проводилась до лечения трем из восьми пациентов и через год после адреналэктомии с опухолью. Биопсия продемонстрировала увеличение диаметра кардиомиоцитов, фиброз миокарда и площадь миофибриллолиза по сравнению с пациентами с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и пациентами с пороками сердца без сердечной недостаточности. Выявленные изменения уменьшились после адреналэктомии [25].

В ряде исследований эхоКГ показала более выраженные параметры ремоделирования сердца по сравнению с сопоставимой по полу, возрасту и уровню артериального давления контрольной группой.

В исследовании Р.М. Тоја и соавт. основную группу представлял 71 пациент с синдромом Кушинга, контрольную – 70 пациентов. Пациенты были сопоставимы по половозрастным характеристикам, уровню артериального давления. 44 пациентам на протяжении полутора лет с определенной периодичностью проводилась эхоКГ. Параметры массы ЛЖ и относительной толщины стенки значительно улучшились через год после достижения ремиссии ЭГ, хотя они все еще были выше, чем в контрольной группе. Незначительная систолическая дисфункция ЛЖ регрессировала, диастолическая функция восстановилась [26].

В исследовании А.М. Periera и соавт. у 15 пациентов, обследованных с помощью спекл-трекинга, ЭГ вызывал не только гипертрофию и диастолическую дисфункцию, но и субклиническую систолическую дисфункцию ЛЖ. Нормализация уровня глюкокортикоидов приводила к регрессу этих изменений [27].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2021 г., для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса необходимо наличие симптомов и клинических проявлений сердечной недостаточности,

ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP), а также объективных признаков структурных и/или функциональных нарушений сердца, которые могут проявляться гипертрофией ЛЖ и/или его диастолической дисфункцией [14]. В нашем исследовании у большинства пациентов отмечалась избыточная масса тела (табл. 1). Как известно, ожирение – один из основных факторов риска развития сердечной недостаточности. Около 30% больных с подтвержденной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса имеют нормальный уровень BNP или NT-proBNP. Предполагается, что нормальный уровень натрийуретических пептидов у пациентов с ожирением может быть связан с нарушением взаимодействия натрийуретических пептидов с рецепторами адипоцитов, механизмы которого до конца не изучены [28]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у больных с сохраненной фракцией выброса ЛЖ выявляются более низкие уровни BNP и NT-proBNP по сравнению с пациентами со сниженной фракцией выброса ЛЖ, что может быть обусловлено отсутствием дилатации ЛЖ [29].

Описаны отдельные клинические случаи наличия у пациентов с ЭГ сердечной недостаточности, а также исследования с небольшим числом пациентов [8, 10, 30, 31].

Результаты нашей работы подтверждают опубликованные ранее данные исследований и демонстрируют связь выявленных изменений с тяжестью гиперкортицизма, а также частичную обратимость установленных нарушений.

Отечественных исследований сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, которая может усугублять клиническое состояние пациентов с ЭГ и приводить к ухудшению прогноза, не проводилось.

Данная работа является продолжением работы по определению уровня биомаркеров сердечной недостаточности у больных ЭГ [32].

Наше исследование дополнено новыми алгоритмами диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса – H2FPEF и HFA-PEFF и включало большее количество пациентов.

Заключение

Примерно у половины пациентов с ЭГ развивается сердечная недостаточность, выраженность которой обусловлена тяжестью гиперкортицизма. Выявлены прямые зависимости между биомаркерами сердечной недостаточности и суточной секрецией, а также нарушением циркадности свободных форм кортизола. При достижении ремиссии ЭГ и нормализации уровня кортизола через шесть месяцев наблюдаются регресс симптомов, снижение уровня биомаркеров сердечной недостаточности с полным восстановлением функции у половины пациентов. ☺



Работа выполнена в рамках государственного задания по теме НИР № 123021000043-0 «Дисфункция миокарда и формирование сердечной недостаточности в исходе морфологических, молекулярно-генетических и биохимических нарушений в сердечной мышце у пациентов с эндокринопатией».

Протокол научно-исследовательской работы одобрен локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол № 15 от 12 сентября 2018 г.

Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Литература

- Pivonello R., de Martino M.C., de Leo M., et al. Cushing's syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2008; 37 (1): 135–149ix.
- Graverson D., Vestergaard P., Stochholm K., et al. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2012; 23 (3): 278–282.
- Lambert J.K., Goldberg L., Fayngold S., et al. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (3): 1022–1030.
- De Leo M., Pivonello R., Auriemma R.S., et al. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology.* 2010; 92 (Suppl 1): 50–54.
- Pivonello R., Iacuanielolo D., Simeoli C., et al. Long term complications of hypercortisolism. In: Huhtaniemi I., Martini L., eds. *Encyclopedia of endocrine disease.* 2nd ed. Academic Press; 2019; 341–359.
- Plotz C.M., Knowlton A.I., Ragan C. The natural history of Cushing's disease. *Am. J. Med.* 1952; 13 (5): 597–614.
- O'Riordan D.S., Farley D.R., Young W.F.Jr., et al. Long term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery.* 1994; 116 (6): 1088–1093.
- Clayton R.N. Cardiovascular complications of Cushing's syndrome: impact on morbidity and mortality. *J. Neuroendocrinol.* 2022; 34 (8): e13175.
- Clayton R.N., Jones P.W., Reulen R.C., et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (7): 569.
- Kamenický P., Redheuil A., Roux C., et al. Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: a cardiac magnetic resonance imaging study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (11): E2144–E2153.
- Isidori A.M., Graziadio C., Paragliola R.M., et al. ABC Study Group. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J. Hypertens.* 2015; 33 (1): 44–46.
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.В., Драгунова Н.В. и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. Ожирение и метаболизм. 2013; 10 (1): 26–31.
- Song Y., Li F., Xu Y., et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2020; 304: 95–100.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–3726.
- Sueta D., Yamamoto E., Nishihara T., et al. H2FPEF score as a prognostic value in HFpEF patients. *Am. J. Hypertens.* 2019; 32 (11): 1082–1090.
- Obokata M., Kane G., Reddy Y., et al. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study. *Circulation.* 2017; 135 (9): 825–838.
- Gorter T., van Veldhuisen D., Bauersachs J., et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20 (1): 16–37.
- Shah A., Claggett B., Kitzman D., et al. Contemporary assessment of left ventricular diastolic function in older adults: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation.* 2017; 135 (5): 426–439.
- Voigt J., Pedrizzetti G., Lysyansky P., et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (1): 1–27.
- Chow S., Maisel A., Anand I., et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (22): e1054–e1091.
- Meijers W., Hoekstra T., Jaarsma T., et al. Patients with heart failure with preserved ejection fraction and low levels of natriuretic peptides. *Neth. Heart J.* 2016; 24 (4): 287–295.
- Lancellotti P., Pellikka P., Budts W., et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016; 17 (11): 1191–1229.



23. Отто К. Клиническая эхокардиография: практическое руководство. М.: Логосфера, 2019.
24. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко – Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2015; 61 (2): 55–77.
25. Frustaci A., Letizia C., Verado R., et al. Atrogin-1 pathway activation in Cushing syndrome cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 67 (1): 116–117.
26. Toja P.M., Branzi G., Ciambellotti F., et al. Clinical relevance of cardiac structure and function abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure. Clin. Endocrinol. 2012; 76 (3): 332–338.
27. Periera A.M., Delgado V., Romijn J.A., et al. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. Eur. J. Endocrinol. 2010; 162 (2): 331–340.
28. Venkatesh Y., Anjan M., Loftus M., et al. Prevalence, clinical phenotype and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. Am. J. Cardiol. 2012; 110 (6): 870–876.
29. Roberts E., Ludman A., Dworzynski K., et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. BMJ. 2015; 350: h910.
30. Petramala L., Battisti P., Lauri G., et al. Cushing's syndrome patient who exhibited congestive heart failure. J. Endocrinol. Invest. 2007; 30 (6): 525–528.
31. Pingle S.R., Shah T., Mosleh W., Kim A.S. Cushing syndrome cardiomyopathy: an unusual manifestation of small-cell lung cancer. ESC Heart Fail. 2020; 7 (5): 3189–3192.
32. Кошарная Р.С., Белая Ж.Е., Зураева З.Т. и др. Динамика уровней NT-проBNP и ST2 как маркеров сердечной недостаточности у больных эндогенным гиперкортицизмом. Терапевтический архив. 2022; 94 (12): 1387–1393.

Heart Failure with Endogenous Hypercortisolism: Diagnostic Features and Reversibility Upon Achieving Disease Remission

R.S. Kosharnaya, Zh.Ye. Belaya, Ye.O. Mamedova, Ye.G. Przhiyalkovskaya, Z.T. Zuraeva, M.S. Michurova, V.Yu. Kalashnikov

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Raisa S. Kosharnaya, r.kosharnaya@gmail.com

Endogenous hypercortisolism (EH) is manifested by many organs and tissues damage, which occurs as a result of prolonged body exposure to excess glucocorticoids amounts. Among the clinical symptoms of the disease shortness of breath, weakness, decreased exercise tolerance and severe myopathies are quite common, which suggests the possibility of heart muscle damage. At the same time, data on the development of heart failure in patients with EH and its reversibility are presented in individual clinical descriptions, most likely due to the rarity of the disease.

Purpose – to clarify the main cardiovascular complications of EH, with a particular focus on heart failure development, and to study the possibility of these changes regression.

Material and methods. 70 patients with EH were enrolled in the study (54 women and 16 men, average age 46 [35; 55] years; average duration of the disease 5.7 years, hospitalised at National Medical Research Centre of Endocrinology with a confirmed diagnosis of EH from October 2018 to December 2022). All patients underwent a comprehensive clinical investigation including expert echocardiography with speckle tracking and evaluation of NT-proBNP and ST2 cardiac biomarkers at the baseline and 6 months after surgical treatment. In addition, for patients with preserved ejection fraction the H2FPEF and HFA-PEFF heart failure diagnostic algorithms were used at the baseline and 6 months after surgical treatment.

Results. The study included 70 patients with EH with verified endogenous hypercortisolism (cortisol in daily urine = 1193.5 [690.9; 2034.6], normal range – 100–379 nmol/day, cortisol in saliva at 23.00 – 21.57 [13.03; 43.89], normal range – 0.5–9.65 nmol/l). The cause of EG in 51 cases was Cushing disease, in 9 – ACTH-ectopic syndrome, in 10 – cortisol-secreting adrenal adenoma. The diagnosis of heart failure was verified in 46 (65.7%) of 70 patients. Remission of EH 6 months after radical treatment was confirmed in 52 patients; 39 patients developed adrenal insufficiency as a result of treatment. Among 36 re-examined patients with remission of EH, the initial diagnosis of heart failure was confirmed in 26 patients, in 16 of them heart failure regressed, which was verified by laboratory and instrumental methods.

Conclusion. EH leads to the heart muscle damage with the development of clinical, laboratory and instrumental signs of heart failure. At the same time, achieving eucortisolism leads to complete regression of heart failure in half of the recorded cases.

Keywords: endogenous hypercortisolism, heart failure, NT-proBNP, ST2, H2FPEF and HFA-PEFF algorithms



Реклама

XI

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
«РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

19–20 АПРЕЛЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Ставропольская
краевая
клиническая
больница

³ ООО «МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР АТЛАС»

Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в отделениях терапевтического профиля многопрофильных стационаров Северо-Кавказского федерального округа

З.А. Алимова^{1,2}, А.А. Быкова, к.м.н.¹, З.К. Салпагарова, к.м.н.³,
М.И. Чашкина, к.м.н.¹, Д.А. Андреев, д.м.н., проф.¹, А.Л. Сыркин, д.м.н., проф.¹,
Н.А. Новикова, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Александра Александровна Быкова, aabykova@yandex.ru

Для цитирования: Алимова З.А., Быкова А.А., Салпагарова З.К. и др. Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в отделениях терапевтического профиля многопрофильных стационаров Северо-Кавказского федерального округа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (55): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-55-16-21

Цель – оценить частоту применения антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО).

Материал и методы. В исследовании участвовали 436 пациентов с ФП, госпитализированных в отделения терапевтического профиля многопрофильных стационаров СКФО. У всех пациентов анализировали клинико-демографические показатели, сопутствующие заболевания, данные проведенного обследования, лекарственные назначения, а также показания к назначению антикоагулянтной терапии (АКТ) в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc и рекомендации при выписке из стационара по применению антикоагулянтов.

Результаты. Распространенность ФП среди пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения стационаров СКФО, составила 5,9, 3,75 и 6,3% в кардиологических, терапевтических и неврологических отделениях соответственно. Показания к назначению антикоагулянтной терапии имели место в 435 (99,8%) случаях. Антикоагулянтная терапия рекомендована 331 (75,7%) пациенту при выписке. Антикоагулянты в дозах, предусмотренных клиническими рекомендациями по ФП, назначены лишь 243 (55,7%) пациентам. В кардиологических отделениях достоверно чаще назначали АКТ согласно рекомендациям ($p < 0,0001$).

Заключение. По данным исследования, в двух многопрофильных стационарах СКФО частота назначения антикоагулянтов практически соответствовала данным международных регистров. Тем не менее лишь у половины пациентов препараты назначались в дозах, предусмотренных клиническими рекомендациями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) считается наиболее частой наджелудочковой тахикардией: 1–2% в общей популяции, 15% – в популяции пожилых людей. В настоящее время в мире зарегистрировано не менее 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин с ФП с наибольшей распространенностью заболевания среди населения развитых стран [1]. Чаще ФП регистрируется

у пожилых, а также у пациентов с одной из следующих патологий: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, ожирение, сахарный диабет и хроническая болезнь почек (ХБП). Точное количество пациентов с ФП в Российской Федерации установить сложно, поскольку при статистическом анализе заболеваемости и распространенности но-



зологий традиционно учитывается основное закодированное заболевание. В то же время ФП чаще кодируется как осложнение. По данным отечественных регистров, частота ФП составляет 2,3% наблюдений при анализе данных региональной поликлиники [2], 4,2% всех случаев госпитализации за год в многопрофильный стационар [3] и 21% всех госпитализированных за год в кардиологическое отделение стационара [4].

ФП служит независимым фактором риска плохого прогноза, увеличивая общую смертность в два раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин. Повышение общей смертности при ФП происходит преимущественно за счет увеличения сердечной-сосудистой смертности, внезапной смерти, сердечной недостаточности и фатального инсульта. 20–30% всех инсультов связано с ФП. У пациентов с инсультом выявляется «немая» ФП. ФП также негативно влияет на систолическую функцию левого желудочка, снижая ее и/или способствуя прогрессированию систолической дисфункции.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) пациентам с ФП и высоким риском ТЭО показана антикоагулянтная терапия (АКТ). АКТ при ФП – единственный вид терапии, влияющий на долгосрочный прогноз пациентов (уменьшает смертность и количество инсультов).

По данным отечественных регистров, частота применения АКТ колеблется от 4,3% [5] на амбулаторном этапе до 20–70% после госпитализации в многопрофильные стационары [3]. Более оптимистичные данные демонстрируют субанализы российской популяции крупных международных регистров [6] – 88,4%, что скорее всего связано с особенностями задействованных в исследовании учреждений. Тем не менее данных о приверженности пациентов АКТ после выписки из стационара практически нет. Так, по данным выборки пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ФП из регистра РЕКОРД-3 [7], после выписки из стационара АКТ назначали 1/3 больных, приверженность терапии через 6–12 месяцев снижалась с 28 до 18%.

Исследуемый нами регион (СКФО) не входил в состав отечественных регистров. В состав СКФО входит семь субъектов Российской Федерации. Регион отличается наибольшим в РФ количеством долгожителей (в 2020–2022 гг. средняя продолжительность жизни в СКФО составила 77 лет [8]) и самой низкой в РФ смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (по данным 2016 г., смертность от болезней системы кровообращения в РФ составила 152,7 на 100 тыс. человек, в СКФО – 86,3 на 100 тыс. человек [9]).

Среди причин смерти от болезней системы кровообращения лидирующие позиции занимают ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние и другие поражения сосудов мозга, инфаркт миокарда [10].

На основании полученных данных проведен анализ частоты назначения и применения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в СКФО.

Материал и методы

Проведено открытое многоцентровое проспективное наблюдательное исследование применения антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в отделения терапевтического профиля многопрофильного стационара. Набор пациентов проводился с января по декабрь 2018 г. в Ставропольской краевой клинической больнице и Карачаево-Черкесской республиканской клинической больнице. Исследование одобрено локальным комитетом по этике.

В исследовании участвовали пациенты с диагнозом ФП, госпитализированные в отделения терапевтического профиля (кардиология, терапия, неврология). Следует отметить, что Ставропольская краевая клиническая больница является региональным сосудистым центром Ставропольского края (единственным в крае), поэтому в больнице функционируют отделения кардиореанимации и два кардиологических отделения для пациентов с инфарктом миокарда. В больницу направляются больные с диагнозом ОКС или инфаркта миокарда. Пациенты с направительным диагнозом ФП поступают в другие стационары Ставропольского края. В Карачаево-Черкесской республиканской клинической больнице анализировали истории болезни пациентов терапевтического, кардиологического и неврологического отделений.

На основании историй болезни и выписок пациентов с ФП оценивали клинико-демографические показатели, сопутствующие заболевания, данные обследования, а также терапевтические назначения. Отдельно анализировали показания к назначению АКТ и рекомендации при выписке из стационара по применению антикоагулянтов.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения SPSS STATISTICS 23.0. Для оценки нормальности распределения данных использовали тест Колмогорова – Смирнова. Для переменных с нормальным распределением данные представлены как среднее и стандартное отклонение, для переменных с непараметрическим распределением – в виде медианы с указанием интерквартильного интервала (25-го и 75-го процентилей). Основные характеристики групп сравнивали с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера для порядковых переменных. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проанализировано 8615 историй болезни пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля Ставропольской краевой клинической больницы ($n = 4270$) и Карачаево-Черкесской республиканской клинической больницы ($n = 4345$). В Ставропольской краевой клинической больнице анализировали данные 1984 больных инфарктом миокарда кардиологических и 2286 пациентов терапевтических отделений, в Карачаево-Черкесской республиканской клинической больнице – данные



Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФП, выписанных из стационара за 2018 г. (n = 436)

Показатель	Значение
Возраст, М ± SD, лет	70 ± 10,5
Пол, абс. (%):	
▪ мужской	251 (57,6)
▪ женский	185 (42,4)
Отделение настоящей госпитализации, абс. (%):	
▪ кардиологическое	118 (27,1)
▪ терапевтическое	133 (34,2)
▪ неврологическое	152 (38,8)
Тип ФП, абс. (%):	
▪ пароксизмальная	189 (43,6)
▪ персистирующая	31 (7,2)
▪ постоянная	213 (49,2)
Впервые выявленная ФП, абс. (%)	128 (29,4)
ОКС, абс. (%):	
▪ ИМ с подъемом ST	47 (43,5)
▪ ИМ без подъема ST	4 (3,7)
▪ нестабильная стенокардия	57 (52,8)
ОНМК, абс. (%):	
▪ ОНМК по ишемическому типу	118 (27,1)
▪ геморрагический инсульт	100 (84,7)
▪ геморрагический инсульт	18 (15,3)
CHA ₂ DS ₂ VASc, М ± SD	4 ± 1
HAS-BLED, М ± SD	1,4 ± 0,7
Сопутствующие заболевания	
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	371 (85,1)
Дислипидемия, абс. (%)	270 (61,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	67 (15,4)
Стенокардия напряжения, абс. (%)	167 (38,3)
Реваскуляризация в анамнезе, абс. (%):	
▪ ЧКВ	102 (23,4)
▪ АКШ	91 (20,9)
▪ АКШ	11 (2,5)
ХСН, абс. (%):	
▪ ХСНснФВ	214 (49,1)
▪ ХСНпФВ	37 (8,5)
▪ ХСНпФВ	68 (15,6)
▪ ХСНсФВ	109 (25)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, абс. (%)	166 (38,1)
Геморрагический инсульт в анамнезе, абс. (%)	8 (1,8)
Сахарный диабет, абс. (%)	107 (24,5)
ХБП, абс. (%):	
▪ стадия 3а (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ²)	98 (22,5)
▪ стадия 3б (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ²)	43 (9,9)
▪ стадия 4 (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м ²)	33 (7,6)
▪ стадия 4 (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м ²)	11 (2,5)
▪ стадия 5 (СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ²)	8 (1,8)
Анемия, абс. (%)	71 (16,3)
Тромбоцитопения, абс. (%)	44 (10,1)
Тромбоцитоз, абс. (%)	18 (4,1)
Лабораторные данные	
Общий холестерин, М ± SD, ммоль/л	5,1 ± 1,8
ЛПНП, ммоль/л, М ± SD	2,8 ± 1,1
СКФ по СКД-EPI, медиана [25-й; 75-й процентиля], мл/мин/1,73 м ²	71,8 [57; 86]

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий. ОКС – острый коронарный синдром. ИМ – инфаркт миокарда. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. АКШ – аортокоронарное шунтирование. ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка. ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. ТИА – транзиторная ишемическая атака. ХБП – хроническая болезнь почек. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

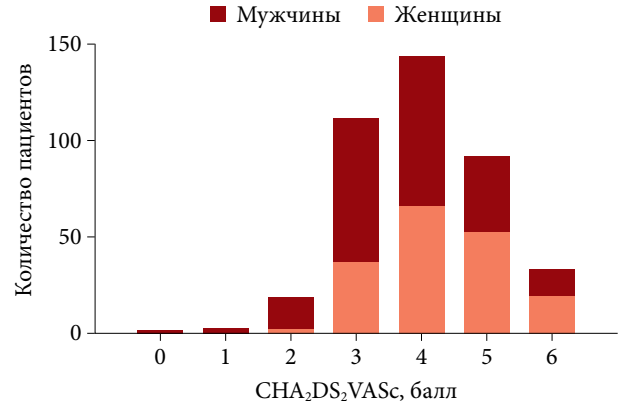


Рис. 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, в зависимости от баллов по шкале CHA₂DS₂VASc

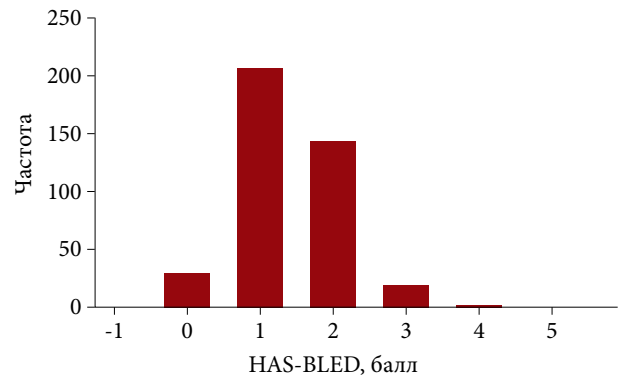


Рис. 2. Распределение пациентов, включенных в исследование, в зависимости от баллов по шкале HAS-BLED

1678 пациентов терапевтических и 2667 пациентов неврологических отделений. Выявлено 436 пациентов с ФП: 118 из кардиологических, 149 из терапевтических и 169 из неврологических отделений. Таким образом, распространенность ФП среди пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения стационаров СКФО, составила 5,9, 3,75 и 6,3% в кардиологических, терапевтических и неврологических отделениях соответственно. В таблице 1 представлены клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование. На рисунках 1 и 2 показано распределение включенных в исследование пациентов по баллам по шкалам CHA₂DS₂VASc и HAS-BLED. Следует отметить, что для большинства больных был характерен высокий риск тромбоэмболических осложнений. У одного пациента насчитывалось 0 баллов по шкале CHA₂DS₂VASc, у двух (пациенты мужского пола) – 1 балл. Таким образом, показания к назначению антикоагулянтной терапии имели место у 435 (99,8%) пациентов. Для большинства пациентов был характерен умеренный или низкий риск кровотечений. Высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED (≥ 3 баллов) отмечался у 24 (5,5%) пациентов.



Антикоагулянтную терапию назначали 331 (75,7%) пациенту. Чаще назначали аписабан – 166 (38,1%) пациентов. За ним следовали ривароксабан – 106 (24,3%), варфарин – 32 (7,3%), дабигатран – 27 (6,2%) пациентов. При анализе доз антикоагулянтов выявлены значительные отклонения от рекомендаций, особенно среди пациентов, которым назначали ривароксабан и дабигатран (рис. 3). В частности, 11 и 15% пациентов, которым рекомендовали ривароксабан и дабигатран соответственно, получали дозы ниже рекомендованных в целях профилактики тромбозов при ФП. Причины такого снижения доз препаратов в медицинской документации не указаны. В связи с этим мы исключили этих пациентов из дальнейшего анализа. Ривароксабан 30 мг получали пациенты с острой тромбоэмболией легочной артерии.

В последующий анализ было включено 315 пациентов, которым назначались антикоагулянты в стандартных дозах.

Необходимо отметить, что большинство пациентов получали редуцированные дозы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) (54,5 против 45,5% в стандартных дозах). Аписабан достоверно чаще пациентам назначали в редуцированной дозе ($p < 0,0001$).

Причины назначения редуцированных доз НОАК ($n = 152$):

- 1) обоснованные – 86 (56,1%) пациентов:
 - ✓ сочетанное применение НОАК и антиагрегантов ($n = 80$);
 - ✓ ХБП, скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин/1,73 м² для ривароксабана и дабигатрана и менее 30 мл/мин/1,73 м² для аписабана ($n = 2$);
 - ✓ возраст старше 80 лет для дабигатрана ($n = 4$);
- 2) необоснованные – 66 (43,9%) пациентов:
 - ✓ возраст старше 80 лет для ривароксабана ($n = 1$);
 - ✓ только возраст старше 80 лет для аписабана ($n = 11$);
 - ✓ анемия, гемоглобин менее 90 г/л ($n = 6$);
 - ✓ причина не уточнена ($n = 48$).

В шести случаях АКТ назначалась пациентам при наличии противопоказаний:

- анемия, гемоглобин менее 60 г/л ($n = 2$);
- дабигатран 220 мг/сут через 14 дней после геморрагического инсульта ($n = 1$);
- варфарин после геморрагического инсульта ($n = 2$).

Проанализирована частота назначения АКТ в зависимости от отделения, в котором пациенты проходили лечение (табл. 2). Показано, что в кардиологических и неврологических отделениях достоверно чаще, чем в отделениях терапии, назначали АКТ ($p = 0,019$). В соответствии с рекомендациями, АКТ также достоверно чаще назначали в кардиологических отделениях ($p < 0,0001$).

Таким образом, из 435 пациентов с показаниями к назначению АКТ 331 (75,7%) пациент получал антикоагулянты, причем в дозах, соответствовавших клиническим рекомендациям по ФП, – только 243 (55,7%) больных (рис. 4).

Обсуждение

По данным отечественных регистров (РЕКВАЗА ФП-ТУЛА), частота ФП составляет 4,2% всех случаев госпитализации за год в многопрофильный стационар [3]. Результаты нашего исследования продемонстрировали аналогичную статистику – 3,75, 6,3 и 5,9% в терапевтических, неврологических отделениях и отделении неотложной кардиологии соответственно.

Дозы ривароксабана в сутки ($n = 106$) Дозы дабигатрана в сутки ($n = 27$)
 ■ 5 мг ■ 10 мг ■ 15 мг ■ 20 мг ■ 30 мг ■ 110 мг ■ 150 мг ■ 220 мг ■ 300 мг

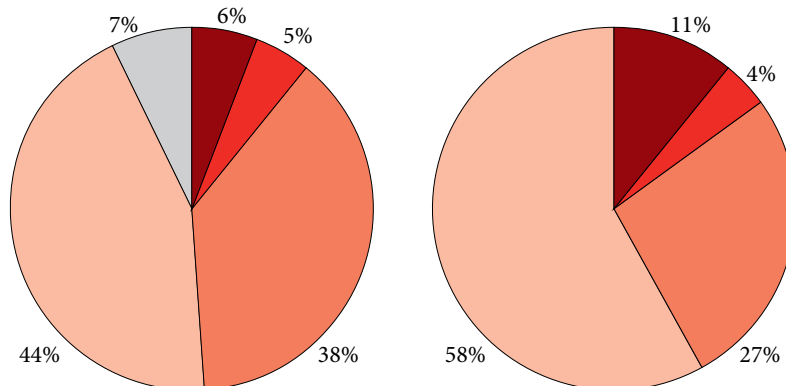


Рис. 3. Дозы ривароксабана и дабигатрана, которые назначались пациентам в исследовании

Таблица 2. Назначение АКТ пациентам с ФП и показаниями к АКТ в зависимости от отделения госпитализации ($n = 435$)

Отделение	Пациенты с показаниями к АКТ ($n = 435$)	Назначена АКТ ($n = 331$)	АКТ назначена в соответствии с рекомендациями ($n = 243$)
Кардиологическое	117 (99,2%)	100 (84,6%)	84 (71,8%)
Терапевтическое	149 (100%)	102 (68,5%)	65 (45%)
Неврологическое	169 (100%)	127 (75,1%)	94 (56,2%)
p	NS	0,019	< 0,0001

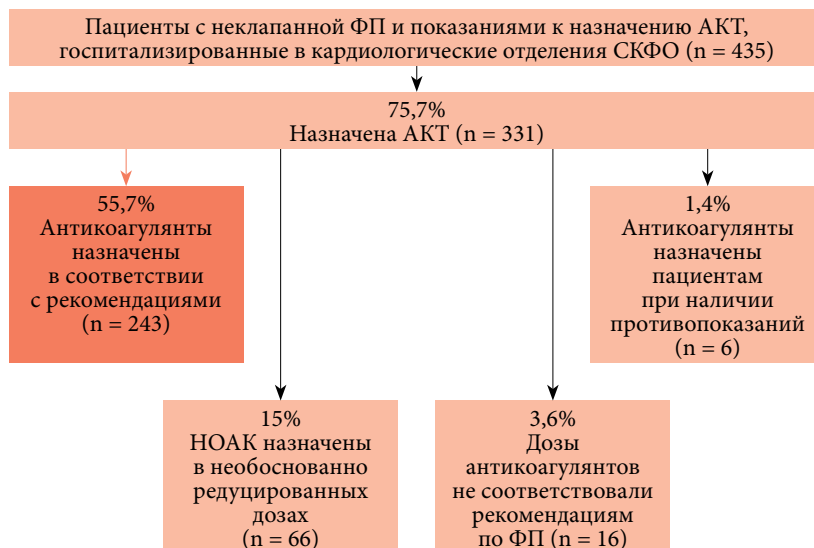


Рис. 4. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП, выписанных из стационара, 2018 г. ($n = 436$)



Одной из особенностей проведенного исследования была низкая распространенность ФП среди пациентов, госпитализированных в кардиологические отделения многопрофильных стационаров СКФО. Согласно анализу данных отечественных регистров и результатам проспективных исследований, частота ФП в кардиологических отделениях варьируется от 15,53 [11] до 21% [4]. Возможной причиной такой распространенности ФП может быть то, что для анализа использовали данные пациентов, госпитализированных в Ставропольскую краевую клиническую больницу, которая является единственным сосудистым центром Ставропольского края. В связи с маршрутизацией пациентов кардиологического профиля в кардиологические отделения направляются больные с диагнозом ОКС или инфаркта миокарда. Таким образом, все пациенты кардиологических отделений, данные которых были включены в исследование, – пациенты с ОКС, среди которых распространенность ФП несколько ниже. Согласно зарубежным регистрам и данным клинических исследований, распространенность ФП при инфаркте миокарда может варьироваться от 2 до 21% [12].

В работах отечественных авторов частота ФП при ОКС/инфаркте миокарда составляет от 5,8 [13] до 18,2% [7]. Таким образом, наши данные отражают частоту ФП у пациентов с ОКС, характерную для РФ. Большинству пациентов (более 95%) в исследовании была показана АКТ. Антикоагулянты назначались при выписке 75,7% пациентов, при этом отмечалась достаточно большая гетерогенность в таком назначении между отделениями госпитализации: чаще антикоагулянты назначали в кардиологических отделениях, реже – в неврологических и еще реже – в терапевтических отделениях. Подобный субанализ проведен впервые.

При анализе данных госпитальных регистров РЕКВАЗА (Курск, Тула, Москва), включавших 2235 пациентов с ФП, антикоагулянты назначались при выписке в 54% случаев. Следует отметить, что набор пациентов во все регистры РЕКВАЗА происходил в 2012–2014 гг. и около 20% больных выписывались, находясь на терапии варфарином [14]. Данные зарубежных регистров показывают совершенно иные цифры. Среди пациентов с высо-

ким риском по шкале CHA₂DS₂VASc (более 2 баллов) антикоагулянты получали: 82,2% в регистре GLORIA-AF (2011–2014 гг.), 69% – в GARFIELD-AF (2010–2016 гг.), 87% – в ORBIT-AF (2010–2011 и 2013–2016 гг.), 84,5% – в EORP-AF (2013–2016 гг.) и 82,3% – в PREFER in AF (2012–2013 гг.). Субанализы российской популяции крупных международных регистров [6], а также отдельные одноцентровые регистры также показывают высокую долю пациентов, получавших АКТ: 88,4% – в российском субанализе GLORIA-AF и 88,1% – в РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Данные нашего исследования занимают промежуточное положение между данными зарубежными регистрами и отечественными регистрами с набором пациентов в 2012–2014 гг. Помимо частоты назначения АКТ проанализировано соответствие доз назначенных антикоагулянтов рекомендованным. Установлены значительные различия между отделениями госпитализации при выборе оптимальной дозы антикоагулянта. Кроме того, особенностями исследования были частое и необоснованное использование редуцированных доз антикоагулянтов и назначение препаратов пациентам при наличии противопоказаний.

Заключение

Профилактика тромбоэмболических осложнений крайне важна для пациентов с ФП. В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП особое внимание уделено стратификации риска тромбоэмболий и своевременному назначению АКТ. С 2011 г. в России доступны НОАК, что способствовало повышению приверженности данному виду лечения как врачей, так и пациентов. Несмотря на это, в нашем исследовании только 75,7% пациентов с показаниями к АКТ был рекомендован антикоагулянт при выписке из стационара. Более того, лишь 55,7% пациентов препараты были рекомендованы в дозах, соответствовавших рекомендациям. 5% больных назначали препараты при наличии противопоказаний или в дозах, не используемых при ФП.

Таким образом, обучение врачей и санитарно-просветительская работа с населением – важные составляющие профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. ☺

Литература

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129 (8): 837–847.
2. Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В. и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – ЯРОСЛАВЛЬ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (2): 149–152.
3. Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (4): 495–505.



4. Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Оценка динамики антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015–2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярск. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (1): 43–48.
5. Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В. и др. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. Трудный пациент. 2015; 13 (4): 8–10.
6. Шляхто Е.В., Ежов А.В., Зенин С.А. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации; данные глобального регистра GLORIA AF. Российский кардиологический журнал. 2017; 9: 21–27.
7. Эрлих А.Д., Ткаченко К.Г., Утёмов А.А. и др. Особенности использования оральных антикоагулянтов у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕКОРД). Лечебное дело. 2017; 1: 51–56.
8. Управление Федеральной службы государственной статистики по СКФО // 26.rosstat.gov.ru/folder/28386?ysclid=lqdkyoktll392482347.
9. Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М. и др. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. Гигиена и санитария. 2021; 100 (2): 159–165.
10. Муравьева А.А., Михайлова Ю.В., Стрельникова С.А. Популяционные результаты внедрения системы мероприятий по снижению смертности от цереброваскулярных болезней в Ставропольском крае. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2023; 69 (3): 4.
11. Зарудский А.А., Гаврилова А.А., Филиниченко Т.С. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике по данным Наблюдательного Исследования по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с Фибрилляцией Предсердий (НИКА-ФП). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (1): 19–23.
12. Schmitt J, Duray G., Gersh B.J., et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur. Heart J. 2009; 30 (9): 1038–1045.
13. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (1): 63–68.
14. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВА3А). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (4): 538–545.

The Features of Anticoagulant Therapy for Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in Departments of Internal Medicine of Multidisciplinary Hospitals in the North Caucasus Federal District

Z.A. Alimova^{1,2}, A.A. Bykova, PhD¹, Z.K. Salpagarova, PhD³, M.I. Chashkina, PhD¹, D.A. Andreev, PhD, Prof.¹, A.L. Syrkin, PhD, Prof.¹, N.A. Novikova, PhD, Prof.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Stavropol Regional Clinical Hospital

³ ATLAS MEDICAL CENTER

Contact person: Aleksandra A. Bykova, aabykova@yandex.ru

Purpose – to assess the frequency of use of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) in the North Caucasus Federal District (NCFD).

Material and methods. The study included 436 patients with atrial fibrillation (AF) who were hospitalized in the departments of internal medicine of multidisciplinary hospitals in the North Caucasus Federal District (NCFD). Clinical and demographic characteristics, comorbidities, performed examinations, and prescribed therapy were analyzed in all patients. Additionally, indications for anticoagulant therapy were evaluated according to the CHA2DS2VASc score and recommendations for anticoagulants at discharge from the hospital.

Results. The prevalence of AF among patients hospitalized in internal medicine departments of multidisciplinary hospitals in the NCFD was 5.9% in cardiology departments, 3.75% in internal medicine departments, and 6.3% in neurology departments. Indications for anticoagulant therapy were found in 435 patients out of 436 (99.8%). Anticoagulant therapy was recommended for 331 (75.7%) patients at discharge. However, only 243 (55.7%) patients received anticoagulants at doses corresponding to clinical recommendations for AF. Significantly more anticoagulants was prescribed according to recommendations in cardiology departments ($p < 0.0001$).

Conclusion. The study data from two multidisciplinary hospitals in NCFD show that the frequency of anticoagulant therapy prescription is almost consistent with that of international registries. However, only half of the patients receive anticoagulants in doses recommended by clinical guidelines.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy



Городская
клиническая
больница № 15
им. О.М. Филатова

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

Догоспитальный тромболизис при инфаркте миокарда. Условия для успешного применения

О.В. Аверков, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Олег Валерьевич Аверков, oleg.averkov@gmail.com

Для цитирования: Аверков О.В. Догоспитальный тромболизис при инфаркте миокарда. Условия для успешного применения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (55): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-55-22-26

Современные рекомендации по ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST в качестве приоритетного метода реперфузии предусматривают первичное чрескожное коронарное вмешательство. При невозможности его своевременного выполнения тромболитическая терапия рассматривается только как компонент фармакоинвазивного метода. В рамках фармакоинвазивного подхода оптимальным представляется догоспитальный тромболизис.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, догоспитальный тромболизис, чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Инфаркт миокарда остается одной из основных причин смерти взрослых людей в развитых странах. Для улучшения исходов лечения инфаркта миокарда с подъемом ST (ИМпST) важнейшим элементом ведения больных является организация срочной реперфузии миокарда. Максимально раннее устранение острой окклюзии крупной ветви коронарной артерии с восстановлением кровотока, бесспорно, уменьшает размер некроза. Последний в свою очередь во многом определяет риск ближайших и отдаленных осложнений, в том числе фатальных. Своевременная реперфузия при ИМпST снижает риск смерти, механических осложнений и развития фатальной аритмии (в остром периоде и при длительном наблюдении за выжившими), угрозу возникновения острой и формирования хронической сердечной недостаточности. В итоге сокращение времени от начала симптомов до успешной реперфузии признается ключевым фактором в неотложном лечении пациентов с ИМпST. Современные рекомендации по ведению таких больных в качестве приоритетного метода реперфузии предусматривают первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) [1, 2]. Тромболитическая терапия остается только в виде компонента фармакоинвазивного метода при невозможности своевременного пЧКВ. В рамках фармакоинвазивного подхода оптимальным представляется догоспитальный тромболизис.

Первичные ЧКВ – своевременное решение проблемы реперфузии для всех больных ИМпST?

Без сомнения, своевременная реперфузия любым из разрешенных методов гораздо важнее для исходов лечения, чем выбор одного из методов реперфузии [3]. В реальных условиях доступность пЧКВ остается ограниченной. Нередко учреждения, призванные выполнять пЧКВ, не работают в режиме «24 часа семь дней в неделю», в том числе в развитых европейских странах [4]. Предварительные данные о доступности пЧКВ в России свидетельствуют о том, что значимая доля больных, доставленных в инвазивный центр, декларирующий работу в режиме «24 часа семь дней в неделю», ожидают выполнения пЧКВ значительно дольше, чем это допускается действующими клиническими рекомендациями. Как правило, в периоде ожидания пЧКВ альтернативная реперфузия не рассматривается. Риск длительного ожидания ЧКВ по прибытии в центр для интервенций достаточно велик, если учреждение, претендующее на выполнение пЧКВ, имеет только одну рентгеноперационную [5]. Кроме того, при транспортировке больных из дома на больший расстояния или в условиях тяжелой дорожной ситуации, а также при переводе из стационара в отсутствие возможности выполнения ЧКВ задержка с ее проведением может быть весьма существенной [6].



Тромболизис при ИМпСТ – возможность ранней, но менее успешной реперфузии

У больных ИМпСТ в отсутствие возможности своевременно провести пЧКВ первоначальная и достаточно эффективная реперфузия миокарда может быть достигнута с помощью системного тромболизиса [7–10]. Многочисленные данные о жизнеспасающем потенциале тромболизиса при ИМпСТ были получены во второй половине прошлого века, некоторые из них задолго до появления стратегии пЧКВ. В 1994 г. в метаанализе результатов крупных исследований с участием в общей сложности свыше 58 тыс. пациентов было показано абсолютное снижение смертности у больных ИМпСТ, получивших тромболитик (при сравнении с пациентами, у которых тромболизис не выполнялся). В результате вмешательства удалось спасти 30 на 1000 больных, госпитализированных в первые шесть часов от начала развития симптомов, и 20 на 1000 пациентов, получивших тромболитик в течение 7–12 часов от начала возникновения симптомов. Тогда же была показана нецелесообразность введения тромболитика через 12 часов от начала ИМпСТ [11].

Десять лет спустя появились убедительные доказательства преимущества пЧКВ перед системным тромболизисом при ИМпСТ [12]. К этому времени уже было известно, что полноценное восстановление коронарного кровотока у больных с ИМпСТ с помощью пЧКВ достигается в 90% случаев. Это существенно выше, чем ангиографическая эффективность в 60% случаев после тромболизиса. Преимущество на уровне ангиографических результатов неизбежно трансформировалось в преимущества на уровне клинических результатов [13, 14]. Объединенный анализ 23 сравнительных исследований показал снижение смертности с 7% у получивших тромболитик до 5% у леченных с помощью пЧКВ (тогда основу вмешательства составляло даже не стентирование артерии, а банальная баллонная ангиопластика) [12].

Почему тромболизис при ИМпСТ все еще востребован?

Серьезными недостатками пЧКВ, актуальными и сегодня, считаются ограниченная доступность и задержка реализации вмешательства. Установлено, что задержка выполнения пЧКВ на два и более часа (относительно возможного начала лечения тромболитиком) фактически отменяет приоритетный статус пЧКВ, поскольку смертность больных при двух обсуждаемых подходах к экстренной реперфузии оказывается сходной [6, 15].

Фармакоинвазивный подход к реперфузии миокарда при ИМпСТ

В качестве компромисса в противостоянии пЧКВ и тромболизиса при ИМпСТ рассматривается так называемое фармакоинвазивное лечение. Его суть заключается в следующем. Если на начальных этапах оказания помощи пациенту с ИМпСТ очевидно, что пЧКВ не может быть выполнено в течение двух часов после первого контакта с медперсоналом, реализуется срочная системная тромболитическая терапия с организацией доставки

пациента в лечебное учреждение, где ему проведут коронарную ангиографию и чрескожное внутрикоронарное вмешательство (ЧКВ) – либо срочное спасительное ЧКВ в отсутствие признаков реперфузии после введения тромболитика, либо отсроченное ЧКВ (в течение 3–24 часов после введения тромболитика) [1, 2]. Успешность фармакоинвазивного подхода была подтверждена результатами исследования STREAM (2014) [16]: суммарная частота смертельных исходов, случаев кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности или повторного инфаркта миокарда в течение 30 дней была одинаковой в группах пЧКВ и фармакоинвазивного подхода. В обеих группах при наблюдении до одного года отмечались сходные показатели общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин [16]. Совершенствование навыков исполнителей, многочисленные технические новшества/улучшения на уровне расходных материалов, появившиеся в ходе эволюции пЧКВ, пока не дают оснований для «отставки» фармакоинвазивного подхода при ИМпСТ: через десять лет после появления данных исследования STREAM были опубликованы результаты STREAM-2, в котором у возрастных больных с ИМпСТ пЧКВ вновь не наблюдалось значимых преимуществ перед фармакоинвазивным подходом [17]. Дополнительной иллюстрацией сохраняющейся востребованности фармакоинвазивного подхода в этом исследовании можно считать участие в нем центров не только из РФ, Сербии и Мексики, но и из Франции, Канады и Австралии. Получается, что потребность в тромболитической терапии при ИМпСТ остается достаточно высокой, даже в странах с неплохой организацией помощи таким больным [18].

В целом попытки сочетать преимущества тромболитической терапии (в виде доступности и возможности быстрого применения) с преимуществами ЧКВ (в виде более надежного, визуально контролируемого, восстановления коронарного кровотока) многочисленны и разнообразны. Исследования с так называемым подготовленным (facilitated) ЧКВ, когда последнее выполнялось фактически на максимуме действия тромболитика, дали отрицательный результат [19, 20]. Если тромболизис безуспешен, то есть признаки реперфузии отсутствуют, экстренное, так называемое спасительное (rescue) ЧКВ является лучшим подходом к решению данной проблемы [21]. ЧКВ в этом случае должно быть выполнено как можно быстрее. Именно поэтому больных ИМпСТ, подвергнутых тромболизису, не дожидаясь результатов лечения, следует немедленно транспортировать в учреждение, где имеются условия для выполнения ЧКВ.

Стратегия ведения больных ИМпСТ, при которой через несколько часов после успешного тромболизиса выполняются обязательная ангиография и ЧКВ по ее результатам, вошла в рекомендации в виде фармакоинвазивного подхода. В отношении подобного подхода в отличие от подготовленной ЧКВ имеются многочисленные доказательства успешности у больных с ИМпСТ [22–28].

Оптимальный временной интервал от введения тромболитика до выполнения отсроченного ЧКВ окончательно не определен. Очевидно, очень ранние



ЧКВ, как в случае с подготовленной ЧКВ в исследовании ASSENT-4, могут быть опасны из-за увеличения риска кровотечений и ишемических событий [19]. Тем не менее исследования отсроченных ЧКВ через два-три часа после успешного тромболитика показали лучшие исходы лечения при сравнении с более поздней реализацией инвазивной реперфузии. В действующих рекомендательных документах сказано, что ангиографию и ЧКВ по ее результатам следует выполнить через 3–24 часа после тромболитика [1, 2]. Таким образом, оптимальной стратегией с применением тромболитика при ИМпСТ является фармакоинвазивный подход. Все действующие рекомендации по ИМпСТ указывают на то, что пЧКВ – предпочтительный метод реперфузии у больных ИМспСТ, но при наличии условий, соблюдение которых способствует реализации преимуществ пЧКВ. Среди этих условий – выполнение ЧКВ опытной командой в течение двух часов после первого контакта с медицинским персоналом. Если условия не соблюдаются, приоритет пЧКВ перед тромболитиком утрачивает силу. Поэтому, если первичное ЧКВ не может быть проведено в рекомендуемом промежутке времени, а от начала симптомов прошло не более 12 часов, в отсутствие противопоказаний следует провести тромболитическую терапию, оптимально – на догоспитальном этапе.

Догоспитальный тромболитис при ИМпСТ

Правильно организованная догоспитальная тромболитическая терапия при ИМпСТ позволяет существенно сократить время от начала возникновения симптомов до начала реперфузионного вмешательства. Этот период, как отмечалось выше, в случае тромболитической терапии имеет решающее значение для ограничения объема некроза. Кроме того, уже в рамках догоспитального тромболитика возможна реализация мер, направленных на достижение оптимальных эффективности и безопасности тромболитической терапии. Среди таких мер – правильный выбор лекарства для тромболитика. Догоспитальные условия, в которых выполняется тромболитис, диктуют определенные требования к удобству и простоте применения вмешательства. Возможность использовать однократный болюс лекарства, особенно в единой, фиксированной для всех больных, дозе позволяет выиграть дополнительное время и существенно снизить ошибки с дозированием лекарства. Здесь уместно напомнить, что внутривенное введение альтеплазы в ускоренном режиме, считавшееся долгое время золотым стандартом тромболитической терапии при ИМпСТ, фактически не пригодно для догоспитального применения, поскольку имеет существенный недостаток в виде непростого дозирования: за болюсным введением части дозы лекарства следует инфузия препарата с изменяющейся скоростью введения. Необходимость изменения скорости введения и индивидуализации дозы с учетом массы тела больного требует времени на расчеты и использования устройств, обеспечивающих точное дозирование. Такие устройства, как правило, отсутствуют у бригады скорой помощи, а при наличии требуют времени на их снаряжение и контроля за функционированием в условиях непростой

транспортировки. В подобной ситуации упрощение введения тромболитика становится особенно актуальным. В поисках решения этой проблемы изменение молекулы тканевого активатора плазминогена привело к появлению препаратов с замедленным клиренсом, что позволило отказаться от внутривенной инфузии и вводить лекарство в виде болюса. Показано, что на организацию тромболитика в виде болюса требуется на десять минут меньше, чем на организацию традиционной тромболитической терапии [29]. Оказалось, что двукратное болюсное введение ретеплазы с 30-минутным интервалом ничем не хуже ускоренного введения альтеплазы [30], а использование другого активатора плазминогена, тенектеплазы в виде уже однократного болюса, величина которого зависит от массы тела больного, не уступает по эффективности альтеплазе, вводимой в ускоренном режиме, но ассоциируется с меньшей частотой крупных кровотечений [31]. Следующим шагом на пути упрощения тромболитической терапии без угрозы потери эффективности и безопасности следует признать появление возможности использовать универсальную, а не рассчитанную по весу больного дозу тромболитика. Такая возможность была показана в небольшом российском исследовании ФРИДОМ-1 для неиммуногенной стафилокиназы (МНН – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы), которая в прямом сравнении с дозируемой по весу тенектеплазой не уступала последней [32]. В исследовании 382 пациента с ИМпСТ были рандомизированы на группы введения неиммуногенной стафилокиназы (15 мг независимо от массы тела болюсно в течение 10–15 секунд) и тенектеплазы (болюсно в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела пациента). Признаки реперфузии, по данным электрокардиографии (ЭКГ) и ангиографии, встречались практически с идентичной частотой (ЭКГ – 80,0 и 80,1% случаев, кровотоки TIMI 2–3, по данным ангиографии, – 70,0 и 70,8% случаев в группах неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы соответственно). Крупные кровотечения были единичными (по одному в каждой группе), а мелкие встречались реже у получивших неиммуногенную стафилокиназу. Недавняя публикация с подробностями этого исследования была дополнена данными из реальной клинической практики – своеобразного регистра, включившего 19 243 больных, у которых оценивали безопасность и эффективность отечественной неиммуногенной стафилокиназы [33]. Госпитальная смертность в популяции получивших лекарство не превысила 5%. ЭКГ-признаки реперфузии на 90-й минуте после тромболитика зафиксированы у 71% больных, а кровотоки TIMI-3 – у 37% (среди подвергнутых ангиографии). При этом крупные кровотечения зарегистрированы в 1,3% случаев, внутричерепные – у 92 (0,5%) больных. Важным условием успешности догоспитального тромболитика является преемственность лечения на догоспитальном и госпитальном этапах. Пациенты с введенным догоспитальным тромболитиком, но без достижения реперфузии могут оказаться в зоне риска, если лечебное учреждение, куда их госпитализировали, не готово к выполнению спасительного ЧКВ.



Общепризнанная обязательность ангиографии и ЧКВ после тромболитической терапии и фактор времени как основной элемент эффективной реперфузии при ИМпСТ делают одними из важнейших условий сохранения пользы догоспитального тромболитического создания и рациональное использование слаженно функционирующих структур и систем по оказанию помощи больным ИМпСТ. Подобные структуры подразумевают координируемое взаимодействие догоспитальных служб, стационаров с возможностью и без возможности пЧКВ. Конечно, при условии постоянного объективного отслеживания задержек с транспортировкой, переводами и началом лечения.

Заключение

Тромболитическая терапия при ИМпСТ остается значимым реперфузионным вмешательством как минимум в рамках фармакоинвазивного подхода. Она особенно важна в областях, где транспортировка пациентов в учреждение с возможностями для ЧКВ и с невозможностью реализовать инвазивную стратегию в требуемый временной интервал занимает много времени. В такой ситуации в качестве метода начальной

реперфузии предлагается использовать тромболитическую терапию, а затем пытаться выполнить ЧКВ, реализовав тем самым фармакоинвазивную стратегию. Тромболитическая терапия должна быть доступной в городах, в том числе крупных, особенно с неудачной транспортной инфраструктурой и отсутствием отлаженной «инфарктной сети». Основные аргументы для предпочтения тромболитической терапии в этих условиях – длительное время транспортировки, неотлаженные и затянутые во времени переводы больных в стационары с возможностью выполнения ЧКВ, высокая вероятность занятости ангиографической операционной. Принципиально важно во всех случаях начальной реперфузионной терапии в виде системного тромболитического создать условия для выполнения обязательных последующих ангиографии и ЧКВ. Одним из оптимальных решений представляется догоспитальная тромболитическая терапия как начальный компонент фармакоинвазивного подхода. Для упрощения и более широкого применения догоспитальной тромболитической терапии целесообразно использовать тромболитики, предполагающие однократное болюсное введение. ☺

Литература

1. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 127 (4): e362–e425.
2. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2023; 44 (38): 3720–3826.
3. Lambert L., Brown K., Segal E., et al. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *J. Am. Med. Assoc.* 2010; 303 (21): 2148–2155.
4. Kristensen S.D., Laut K.G., Fajadet J., et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (29): 1957–1970.
5. Huber K., Goldstein P., Danchin N., Fox K.A. Network models for large cities: the European experience. *Heart*. 2010; 96 (2): 164–169.
6. Boersma E.; Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (7): 779–788.
7. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (15): 1379–1387.
8. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996; 348 (9030): 771–775.
9. Roule V., Ardouin P., Blanchart K., et al. Prehospital fibrinolysis versus primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care*. 2016; 20: 359.
10. Vora A.N., Holmes D.N., Rokos I., et al. Fibrinolysis use among patients requiring interhospital transfer for ST-segment elevation myocardial infarction care: a report from the US National Cardiovascular Data Registry. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175 (2): 207–215.
11. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994; 343 (8893): 311–322.
12. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361 (9351): 13–20.
13. Widimsky P., Budessinsky T., Vorac D., et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate fibrinolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized multicenter trial-PRAGUE-2. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (1): 94–104.
14. Andersen H.R., Nielsen T.T., Rasmussen K., et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (8): 733–742.
15. Pinto D.S., Frederick P.D., Chakrabarti A.K., et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011; 124 (23): 2512–2521.



16. Sinnaeve P.R., Armstrong P.W., Gershlick A.H., et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014; 130 (14): 1139–1145.
17. Van de Werf F., Ristić A.D., Averkov O.V., et al. STREAM-2: half-dose tenecteplase or primary percutaneous coronary intervention in older patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, open-label trial. *Circulation*. 2023; 148 (9): 753–764.
18. Rossello X., Huo Y., Pocock S., et al. Global geographical variations in ST-segment elevation myocardial infarction management and post-discharge mortality. *Int. J. Cardiol*. 2017; 245: 27–34.
19. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006; 367 (9510): 569–578.
20. Ellis S.G., Tendera M., de Belder M.A., et al.; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (21): 2205–2217.
21. Gershlick A.H., Stephens-Lloyd A., Hughes S., et al.; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2005; 353 (26): 2758–2768.
22. Danchin N., Coste P., Ferrgires J., et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation*. 2008; 118 (3): 268–276.
23. Scheller B., Hennen B., Hammer B., et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 42 (4): 634–641.
24. Fernandez-Avilis F., Alonso J.J., Castro-Beiras A., et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364 (9439): 1045–1053.
25. Le May M.R., Wells G.A., Labinaz M., et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 46 (3): 417–424.
26. Di Mario C., Dudek D., Piscione F., et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after fibrinolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008; 371 (9612): 559–568.
27. Cantor W.J., Fitchett D., Borgundvaag B., et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360 (26): 2705–2718.
28. Bohmer E., Hoffmann P., Abdelnoor M., et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after fibrinolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances. Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of STElevation myocardial infarction). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55 (2): 102–110.
29. Leah V., Clark C., Doyle K., Coats T.J. Does a single bolus thrombolytic reduce door to needle time in a district general hospital? *Emerg. Med. J*. 2004; 21 (2): 162–164.
30. GUSTO III investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 1997; 337 (16): 1118–1123.
31. Assessment of the safety and efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single bolus tenecteplase compared with front loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double blind randomized trial. *Lancet*. 1999; 354 (180): 716–722.
32. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ-1. *Кардиологический вестник*. 2017; 3: 52–59.
33. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ-1 и реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27 (8): 5178.

Prehospital Thrombolysis in Myocardial Infarction. Conditions for Successful Application

O.V. Averkov, PhD, Prof.

*O.M. Filatov City Clinical Hospital № 15
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Oleg V. Averkov, oleg.averkov@gmail.com

Current guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction provide for primary percutaneous coronary intervention as a priority method of reperfusion. If it is impossible to perform it in a timely manner, thrombolytic therapy is considered only as a component of the pharmaco-invasive method. Within the framework of the pharmaco-invasive approach, prehospital thrombolysis seems to be optimal.

Keywords: myocardial infarction, prehospital thrombolysis, percutaneous coronary intervention

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ▶ ИНФАРКТА МИОКАРДА
- ▶ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
- ▶ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ



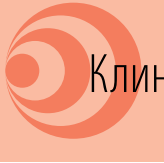
Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Имеются противопоказания к применению и использованию, перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН® и получить консультацию специалиста.

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. На правах рекламы. Для лиц старше 18 лет.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Случай раннего выявления эссенциальной тромбоцитемии, ассоциированной с носительством JAK2 в 14-м экзоне, у молодого пациента

Н.А. Потемкина^{1,2}, М.Г. Глезер, д.м.н., проф.^{1,2}, О.Г. Дворина, к.м.н.¹,
Е.А. Стафеева, к.м.н.¹, Н.В. Сотников¹, В.К. Охота³

Адрес для переписки: Надежда Александровна Потемкина, na_potemkina@mail.ru

Для цитирования: Потемкина Н.А., Глезер М.Г., Дворина О.Г. и др. Случай раннего выявления эссенциальной тромбоцитемии, ассоциированной с носительством JAK2 в 14-м экзоне, у молодого пациента. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (55): 28–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-55-28-29

Представлен клинический случай молодого пациента, у которого эссенциальный тромбоцитоз обусловлен носительством JAK2 в 14-м экзоне. В рутинной практике терапевт должен обращать внимание на повышенный уровень тромбоцитов, особенно у молодых пациентов.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, эссенциальная тромбоцитемия, янус-киназа 2, JAK2

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) относятся к группе редких заболеваний. По эпидемиологическим данным, частота встречаемости того или иного вида ХМПЗ варьируется от 0,1 до 2,8 на 100 тыс. населения. В данную группу заболеваний входят истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз [1].

К настоящему моменту достигнуты исключительные результаты не только в лечении ХМПЗ, но и в ранней диагностике, чему способствовало открытие JAK-киназ и изучение их роли в развитии ХМПЗ. В 2005 г. была открыта точечная соматическая мутация (JAK2 V617F) в гене янус-киназы 2 [2]. Янус-киназа 2 (JAK2) – цитоплазматическая тирозинкиназа, которая является промежуточным звеном в JAK-STAT-сигнальном пути, приводящем к активации генов посредством транскрипции. Замена в 1849-м положении G на T в гене JAK2 приводит к замене валина (Val, V) фенилаланином (Phe, F) в положении 617. В результате изменяется структура белка, повышается его активность, что приводит к активации пролиферации клетки и накоплению клеток зрелого миелоидного ряда [3]. По данным литературы, мутация V617F встречается в 97% случаев при истинной полицитемии, в 60% – при эссенциальной тромбоцитемии и в 60% – при идиопатическом миелофиброзе [4, 5].

Клинический случай

Мужчина, 31 год, обратился к участковому терапевту по поводу повышенного уровня тромбоцитов в общем анализе крови в течение пяти лет. Жалоб на самочувствие нет. Важно отметить, что пациент регулярно проходит медицинские осмотры по собст-

венному желанию. Из анамнеза известно, что впервые повышенный уровень тромбоцитов 467 тыс/мкл отмечался в 2018 г. (на тот момент пациенту было 26 лет). Других отклонений в общем и биохимическом анализе крови не выявлено. Пациенту было рекомендовано употреблять больше жидкости, а также пересдать анализ крови позже.

В общем анализе крови, выполненном в 2020 г., уровень тромбоцитов составил 550 тыс/мкл. Поскольку жалоб пациент не предъявлял, а уровень тромбоцитов был относительно невысоким, врач рекомендовал обильное питье.

В анализе крови, проведенном в 2022 г., уровень тромбоцитов составил 580 тыс/мкл. В том же году пациент проконсультировался с гематологом дистанционно. Рекомендовано исключить воспалительный и аллергический процессы. Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 1.

В 2023 г. уровень тромбоцитов достиг 655 тыс/мкл. Поскольку воспалительный и аллергический процессы были исключены, тромбоциты демонстрировали стабильный рост в отсутствие каких-либо отклонений в других показателях, были взяты анализы на мутации MPL, CALR, JAK2 в 12-м экзоне и JAK2 в 14-м экзоне.

Результаты анализов представлены в табл. 2. Выявлена мутация JAK2 в 14-м экзоне V617 F в гетерозиготном состоянии (G > T). Уровень аллельной нагрузки составил 5,6%. Остальные мутации не обнаружены. Пациент направлен в профильное учреждение для выполнения трепанобиопсии. При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга обнаружена морфологическая картина миелопролиферативного новообразования, ЭТ.



Таким образом, пациент поставлен на учет участкового гематолога для наблюдения и назначения специфического лечения ЭТ.

Обсуждение

В представленном клиническом случае у молодого пациента ЭТ ассоциирована с носительством JAK2 в 14-м экзоне. По статистике, в 60% случаев всех ЭТ имеет место мутация JAK2. Однако данная цифра сильно преуменьшена из-за ограниченных возможностей обязательного медицинского страхования. К сожалению, зачастую молодым пациентам с пограничным тромбоцитозом не уделяется должного внимания со стороны врачей. Опасность эссенциальной тромбоцитемии, ассоциированной с носительством JAK2, заключается в риске тромбозов [4]. Для оценки риска тромботических осложнений у пациентов с ЭТ существует шкала IPSET (IPSET-thrombosis – International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia) [6]. Необходимо отметить, что одно только носительство JAK2 несет в себе промежуточный риск тромбоза независимо от других факторов. В аспекте гематологического прогноза пациенты с ЭТ при адекватном лечении имеют нормальную продолжительность жизни по сравнению с общей популяцией.

Заключение

Данный клинический случай примечателен тем, что в отсутствие жалоб пациента наблюдался неуклон-

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей

Показатель	2018 г.	2020 г.	2022 г.	2023 г.
Тромбоциты, тыс/мкл	467	550	580	655
JAK2 V617F (в 14-м экзоне), +/-				+
Аллельная нагрузка JAK2 V617F, %				5,6
CALR				-
MPL				-
JAK2 в 12-м экзоне				-
С-реактивный белок			N	
IgE			N	

Таблица 2. Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов при эссенциальной тромбоцитемии (IPSET-thrombosis)

Критерий	Прогностическое значение
Возраст более 60 лет	1 балл
Тромбозы в анамнезе	2 балла
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение)	1 балл
JAK2 V617F	2 балла
Низкий риск – 0 или 1 балл	
Промежуточный риск – 2 балла	
Высокий риск – 3 балла и более	

ный рост уровня тромбоцитов. В рутинной практике терапевт должен обращать внимание на динамику показателей тромбоцитов, особенно у молодых пациентов.

Раннее выявление ЭТ, ассоциированного с JAK2, позволяет снизить риск тромботических осложнений и повысить качество и продолжительность жизни. ☺

Литература

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза). Клиническая онкогематология. 2021; 14 (2): 262–298.
2. Harrison C., Verstovsek S., McMullin M.F., Mesa R. Janus kinase inhibition and its effect upon the therapeutic landscape for myelofibrosis: from palliation to cure? Br. J. Hematol. 2012; 157 (4): 426–437.
3. Perner F., Perner C., Ernst T., Heidel F.H. Roles of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation. Cells. 2019; 8 (8): 854.
4. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am. J. Hematol. 2020; 95 (12): 1599–1613.
5. Tefferi A., Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review. JAMA Oncol. 2015; 1 (1): 97–105.
6. Sevindik O.G., Mersin S., Katgi A., et al. IPSET-thrombosis better identifies thrombosis-free survival: a Turkish cohort. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2015; 15 (6): e101–e104.

A Case of Early Detection of Essential Thrombocythemia Associated with JAK2 Carrier in Exon 14 in a Young Patient

N.A. Potemkina^{1,2}, M.G. Glezer, PhD, Prof.^{1,2}, O.G. Dvorina, PhD¹, Ye.A. Stafeeva, PhD¹, N.V. Sotnikov¹, V.K. Okhota³

¹ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ National Medical Research Center of Hematology

Contact person: Nadezhda A. Potemkina, na_potemkina@mail.ru

The clinical case of a young patient in whom essential thrombocythemia is caused by the carrier of JAK2 in the 14th exon is presented. In routine practice, the therapist should pay attention to elevated platelet levels, especially in young patients.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, essential thrombocythemia, janus kinase-2, JAK2

К вопросу о структуре сопутствующих заболеваний и назначении антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий

С.С. Телкова¹, А.И. Кочетков, к.м.н.¹, А.Е. Воробьева¹, С.С. Еремина¹,
О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.^{1, 2}

Адрес для переписки: Алексей Иванович Кочетков, ak_info@list.ru

Для цитирования: Телкова С.С., Кочетков А.И., Воробьева А.Е. и др. К вопросу о структуре сопутствующих заболеваний и назначении антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (55): 30–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-55-30-37

Фибрилляция предсердий (ФП) – часто встречаемое нарушение ритма сердца, распространенность и заболеваемость которого увеличиваются по мере старения населения. В связи с ростом числа полиморбидных пациентов с ФП, ассоциированным с увеличением доли лиц пожилого возраста, изучение влияния сопутствующей патологии на течение, прогноз и выбор лекарственной терапии в данной когорте представляет особый интерес. Анемия, одно из потенциально обратимых и распространенных заболеваний, ассоциирована с высоким риском кровотечений, смертности от всех причин и ухудшением прогноза. Кроме того, анемия оказывает существенное влияние на выбор терапевтической стратегии в данной группе пациентов. Таким образом, выбор рациональной фармакотерапии и тактика ведения пациентов с ФП должны осуществляться с учетом полиморбидной патологии, в частности анемии.

Ключевые слова: *пожилой возраст, фибрилляция предсердий, анемия, полиморбидность, фармакотерапия*

Введение

С увеличением средней продолжительности жизни в мире и доли пожилого населения заболеваемость и распространенность фибрилляции предсердий (ФП) неуклонно возрастают. ФП регистрируется у 0,4–2% населения [1, 2]. По данным Фрамингемского исследования, ежегодная заболеваемость ФП на 1000 человек среди лиц моложе 65 лет составляет 1,9 и 3,1 у женщин и мужчин соответственно по сравнению с 31,4 и 38 среди лиц старше 85 лет [3]. Вместе с тем в 2004 г. риск развития ФП у мужчин и женщин старше 40 лет в течение всей жизни составлял 25%. Всего десятилетие спустя ФП диагностируется у каждого третьего пациента [4]. Частота встречаемости ФП в европейской популяции составляла 1,1 на 1000 человеко-лет у пациентов в возрасте 55–59 лет. У лиц старше 80 лет этот показатель достигает 20,7 на 1000 человеко-лет [5]. За последние два десятилетия заболеваемость

и распространенность ФП возросли как среди мужчин, так и среди женщин [6, 7].

У пожилых пациентов с ФП часто наблюдаются сопутствующие хронические заболевания, влияющие на клиническое течение ФП [8]. В исследованиях с участием от 123 224 до 1 217 103 пациентов старше 65 лет у 65–73% было выявлено два и более сопутствующих заболевания, а у 43–62% – свыше трех [9, 10]. Возрастающее бремя ожирения, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) – факторов риска развития ФП – является основной причиной увеличения ее частоты и распространенности в популяции [6, 11].

По данным J.C. LaMori и соавт. [8], из 1297 участников исследования с ФП (средний возраст – 64,9 года) 98% помимо ФП имели как минимум одно сопутствующее заболевание, а 63% – четыре и более.

При этом показатель индекса коморбидности Чарлсон у 15% составил 3–4 балла, у 3% – 4–5 баллов [8]. Полиморбидность (наличие двух или более хронических заболеваний у пациента, при котором ни одна из патологий не выделяется как основная) требует целостного и комплексного подхода к лечению пациентов с ФП, поскольку риск развития инсульта и кровотечения у таких больных выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний. Кроме того, в указанной категории высока распространенность полипрагмазии [12, 13].

Одним из частых сопутствующих заболеваний, значительно влияющих на прогноз у пациентов с ФП, является анемия [14, 15]. Анемия представляет собой независимый модифицируемый фактор риска развития кровотечений, смертности от всех причин и значимых сердечно-сосудистых событий и требует обязательной оценки и учета при определении терапевтической стратегии у пациентов с ФП [16, 17].

Фибрилляция предсердий, старение и полиморбидность

Как уже отмечалось, возраст служит независимым фактором риска развития ФП [18, 19]. В поперечном исследовании the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation Study (ATRIA), включавшем 1,89 млн жителей США в возрасте 20 лет и старше, распространенность ФП составила 0,95% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,94–0,96%), продемонстрировав рост с 0,1% среди лиц моложе 55 лет до 9,0% среди пациентов 80 лет и старше [20]. При этом, по прогнозам авторов, к 2050 г. количество пациентов с ФП увеличится в 2,5 раза [20].

Патофизиологические механизмы, способствующие развитию ФП в результате старения, до сих пор остаются предметом дискуссий. Значимый вклад вносят возраст-ассоциированная дилатация и фиброз предсердий, лежащие в основе структурного и электрического ремоделирования и приводящие к появлению субстрата, способствующего возникновению re-entry [21–23]. Другим предполагаемым механизмом считается снижение активности синоатриального узла и в то же время появление очагов эктопии в области устья легочных вен и коронарного синуса [24]. Уровень провоспалительных маркеров, поддерживающих хроническое системное воспаление, также увеличивается с возрастом, приводя к ремоделированию миокарда [25, 26].

По данным ряда исследований, концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и интерлейкина (ИЛ) 6 ассоциирована с развитием ФП, а также рецидивом после проведенной кардиоверсии [27–29].

Из-за высокой распространенности среди населения в целом АГ представляет собой важный фактор риска развития ФП, что нашло отражение в дополнительном популяционном риске (population attributable risk, PAR), равном 13,5% [30].

В исследовании D. Conen и соавт. [31], в котором участвовала 34 221 женщина (средний возраст – 55 ± 7 года) и период наблюдения составил 12,4 года,

частота развития ФП была связана с уровнем систолического артериального давления (САД) (многофакторное скорректированное отношение рисков (сОР) для уровня САД 130–139, 140–159 и ≥ 160 мм рт. ст. составило 1,28 (95% ДИ 1,00–1,63), 1,56 (95% ДИ 1,22–2,01) и 2,74 (95% ДИ 1,77–4,22) соответственно; $p < 0,0001$) и диастолического артериального давления (ДАД) (многофакторное сОР для уровня ДАД 85–89, 90–94 и ≥ 95 мм рт. ст. – 1,53 (95% ДИ 1,05–2,23), 1,35 (95% ДИ 0,82–2,22) и 2,15 (95% ДИ 1,21–3,84) соответственно; $p = 0,004$) [31].

Аналогичные результаты получены в другом исследовании, в котором участвовали 2017 мужчин (средний возраст – 50 лет) и период наблюдения составил 35 лет. Авторы исследования оценивали долгосрочное влияние высокого АД на возникновение ФП в изучаемой когорте [32]. Пациенты с исходным САД ≥ 140 мм рт. ст. и 128–138 мм рт. ст., согласно регрессионной модели Кокса, имели 1,60-кратный (95% ДИ 1,15–2,21) и 1,50-кратный (95% ДИ 1,10–2,03) риск развития ФП соответственно с поправкой на наличие СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Исходный уровень ДАД ≥ 80 мм рт. ст. повышал риск возникновения ФП в 1,79 раза (95% ДИ 1,28–2,59) [32]. Повышенный уровень АД и наличие АГ в целом коррелируют с частотой развития ФП на фоне гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и дилатации левого предсердия, а также активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [33]. В метаанализе, включавшем 27 141 пациента, частота наджелудочковых аритмий у пациентов с ГЛЖ составила 11,1% по сравнению с 1,1% среди пациентов без ГЛЖ [34]. Более того, у пациентов с ФП отсутствие антигипертензивной терапии ассоциировалось с высоким риском развития кровотечения (ОР 1,52; 95% ДИ 1,05–2,21; $p = 0,027$) [35].

По мере старения населения и совершенствования диагностических инструментов в мире наблюдается рост распространенности ФП и сердечной недостаточности (СН) с почти экспоненциальным увеличением заболеваемости после 60 лет [36, 37]. ФП часто имеет место при СН [38], а риск ее развития у пациентов с СН в 4–6 раз выше, чем в общей популяции [39].

По данным Фрамингемского исследования, частота развития СН у пациентов с ФП составляет 3,3% в год, а заболеваемость ФП у пациентов с СН – 5,4% в год [3].

Как показали Z. Zhang и соавт. [40], наличие ФП сопровождается увеличением риска СН на 18%, тогда как на фоне СН риск развития ФП возрастает на 44% [40]. Помимо этого СН является наиболее распространенной причиной смерти пациентов с ФП, более чем в три раза превышающей смертность от инсульта [41]. Вместе с тем у пациентов с ФП последующее развитие хронической СН (ХСН) сопровождается повышением риска смерти от всех причин (у мужчин ОР 2,7 (95% ДИ 1,9–3,7), у женщин – 3,1 (95% ДИ 2,2–4,2)), как и дебют ФП у пациентов с ХСН (у мужчин ОР 1,6 (95% ДИ 1,2–2,1), у женщин – 2,7 (95% ДИ 2,0–3,6)) [42].

Сочетание СН и ФП значимо ассоциировано с увеличением риска инсульта, госпитализации по поводу обострения СН и смерти от всех причин [43]. Необходимо отметить, что распространенность ФП у пациентов с СН также коррелирует со степенью тяжести СН. У пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация кардиологов) ФП встречается менее чем в 10% случаев, тогда как у пациентов с ХСН IV ФК по NYHA частота ФП достигает 50% [44, 45].

Одним из факторов риска развития ФП является ИБС. Ее распространенность у пациентов с ФП варьируется от 17 до 46,5% [46]. При этом в данной когорте пациентов вероятность развития тромбэмболических событий существенно возрастает, что отражает шкала CHA₂DS₂-VASc [47].

В исследовании Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) [48], включавшем 14 462 пациентов (средний возраст – 54 года), наличие ФП ассоциировалось с увеличением риска возникновения инфаркта миокарда (ИМ) на 63% (ОР 1,63; 95% ДИ 1,32–2,02). Исследование REASons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) (n = 23 928, период наблюдения – 6,9 года) продемонстрировало, что ФП независимо связана с двукратным увеличением риска развития ИМ (ОР 1,96; 95% ДИ 1,52–2,52) [49]. Сочетание ИМ и ФП ассоциируется с увеличением смерти примерно на 40% [50]. Особому риску подвержены пациенты с ФП, впервые возникшей после ИМ: показатель смертности в данной когорте на 87% выше, чем у пациентов с постоянной формой ФП [51]. Сочетание острого коронарного синдрома (ОКС) и ФП сопровождается ухудшением прогноза, что требует специфического подхода к терапии и оценки факторов, влияющих на эффективность и безопасность антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП.

Фибрилляция предсердий и анемия

Одним из потенциально обратимых факторов риска развития кровотечений, существенно влияющих на прогноз у пациентов с ФП, является анемия [16, 52].

По данным метаанализа (365 484 пациента с ФП, средний возраст – 74,7 года, период наблюдения – 0,2–4,0 года), анемия диагностирована у 16% пациентов [14].

Сходные результаты получены в исследованиях Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) (n = 18 103) и Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) (n = 17 796): распространенность анемии составила 12,5 и 11,9% соответственно [16, 17].

Одной из основных причин развития анемии у пациентов с ФП являются кровотечения, риск возникновения которых возрастает на фоне приема антикоагулянтной терапии [16, 17]. Однако следует иметь в виду, что риск кровотечения, а значит, и развития анемии у пациентов зависит от конкретного

антикоагулянта, что свидетельствует о существующей разнице в профиле безопасности отдельных лекарственных средств данной группы в когорте пациентов с ФП, особенно у больных ФП и анемией. Так, в исследовании ARISTOTLE за период наблюдения анемия de novo развилась у 30% пациентов после инициации терапии варфарином, тогда как в группе пациентов, принимающих апиксабан, данный показатель был статистически значимо ниже (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,98; p = 0,037) [16]. По данным исследования RE-LY, анемия несколько чаще встречалась у пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки, по сравнению с большими группами дабигатрана 110 мг два раза в сутки или варфарина (частота развития анемии – 8,92, 7,98 и 7,38% соответственно; p = 0,02) [17].

В развитии анемии у пациентов с ФП задействован также иммуноопосредованный механизм. Он лежит в основе развития и поддержания анемии хронических заболеваний и обусловлен влиянием цитокинов на гомеостаз железа, продукцию эритропоэтина и пролиферацию предшественников эритроидного ряда [53]. Как собственно ФП, так и ряд сопутствующих ей заболеваний, в частности ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП), а также биологическое старение организма ассоциируются с увеличением концентрации провоспалительных маркеров, особенно ИЛ-6, который стимулирует синтез гепсидина, приводящего к снижению железа, используемого в эритропоэзе, и, как следствие, к развитию анемии [54, 55]. Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с ФП и анемией распространенность сопутствующих заболеваний выше, чем у пациентов только с ФП [16, 56]. Так, у пациентов с ФП и анемией более высокая распространенность СН (43,1 против 25,8%; p < 0,001), ИБС (19,5 против 14,8%; p = 0,006), ХБП (52,5 против 22,3%; p < 0,001), что позволяет предположить значимую роль системного воспаления в генезе анемии у пациентов с ФП [57].

Определенную роль в развитии анемии у пациентов с ФП играет дефицит микроэлементов и витаминов (железо, витамин В₁₂, фолиевая кислота). Так, в исследовании А.М.К. Minhas и соавт. с участием 5 975 241 пациента с ФП (средний возраст – 70,3 года) распространенность железодефицитной анемии составила 2,54% [58].

Несмотря на высокую встречаемость анемии в данной когорте пациентов, исследований, оценивающих распространенность дефицитных состояний, недостаточно, а имеющиеся публикации представляют собой ретроспективные исследования с небольшим объемом выборки. Так, в исследовании М. Keskin и соавт. [59], включавшем всего 101 пациента с ФП, дефицит железа независимо от наличия анемии выявлен у 47,6% пациентов, а распространенность дефицита витамина В₁₂ и фолатов составила 9,9 и 12,9% соответственно [59].

Согласно результатам исследования RE-LY [16], анемия у пациентов с ФП на фоне приема антикоагулянтов значимо ассоциируется с повышением

риска развития как тромбоэмболических событий (сОП 1,50; 95% ДИ 1,32–1,71), так и больших кровотечений (сОП 2,14; 95% ДИ 1,87–2,46). Аналогичные результаты получены в исследовании ARISTOTLE: наличие анемии у пациентов с ФП на момент включения в исследование коррелировало не только с увеличением частоты больших кровотечений в 1,9 раза (сОП 1,92; 95% ДИ 1,62–2,28; $p < 0,0001$), но и служило независимым предиктором высокого риска смертности от всех причин (сОП 1,68; 95% ДИ 1,46–1,93; $p < 0,0001$) [17]. При этом снижение уровня гемоглобина на каждый 1 г/дл сопровождалось увеличением риска смерти на 24% [14].

С учетом сказанного для оценки риска развития кровотечения у пациентов с ФП разработаны и широко используются различные шкалы, включающие анемию как важный фактор риска геморрагических событий, – HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, GARFIELD-AF и ABC, HAS-BLED. Минздрав России и Российское кардиологическое общество

для определения риска геморрагических событий рекомендуют использовать шкалу HAS-BLED, сумма баллов ≥ 3 по которой отражает высокий риск кровотечений [47].

В исследовании Е.С. О'Brien и соавт. [60] по оценке прогностической ценности шкалы ORBIT снижение уровня гемоглобина/анемия представляло собой фактор, в максимальной степени ассоциированный с риском больших кровотечений по сравнению с одновременным приемом антиагрегантов, нарушением функции почек, пожилым возрастом.

Нами был проведен анализ историй болезни пациентов с ФП старше 65 лет с анемией и без нее, планово госпитализированных в терапевтическое отделение многопрофильного стационара г. Москвы, на предмет наличия сопутствующей патологии и принимаемой антикоагулянтной терапии. У 100% пациентов имела место ХСН, а АГ и ИБС выявлялись в 99% и 97/82,1% в зависимости от наличия анемии соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП в зависимости от наличия анемии, абс. (%)

Заболевание	Группа 1 (n = 100): ФП без анемии	Группа 2 (n = 134): ФП + анемия	p
АГ	99 (99)	133 (99)	1,000
ХБП:			
▪ стадия 3А	43 (43)	57 (42,5)	1,000
▪ стадия 3Б	31 (31)	34 (25,4)	0,422
▪ стадия 4	1 (1)	10 (7,5)	0,026*
ИБС:			
▪ стенокардия	97 (97)	110 (82,1)	< 0,001*
▪ стенокардия ФК II	65 (65)	92 (68,7)	0,654
▪ стенокардия ФК III	16 (16)	18 (13,4)	0,716
ПИКС	28 (28)	35 (26,1)	0,864
ОНМК в анамнезе	28 (28)	44 (32,8)	0,516
ХСН:			
▪ ФК I–III по NYHA	100 (100)	134 (100)	
▪ ФК I по NYHA	7 (7)	9 (6,7)	1,000
▪ ФК II по NYHA	81 (81)	107 (79,9)	0,958
▪ ФК III по NYHA	12 (12)	18 (13,4)	0,899
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	27 (27)	34 (25,4)	0,897
Заболевания периферических артерий	15 (15)	13 (9,7)	0,302
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	25 (25)	27 (20,1)	0,469
ДГПЖ	3 (3)	22 (16,4)	0,002*
Бронхиальная астма	3 (3)	4 (3)	1,000
ХОБЛ	12 (12)	16 (11,9)	1,000
Сахарный диабет 2-го типа	31 (31)	40 (29,9)	0,964
Ожирение I–III стадий:			
▪ I стадии	50 (50)	30 (22,4)	< 0,001*
▪ II стадии	32 (32)	19 (14,2)	0,002*
▪ III стадии	13 (13)	9 (6,7)	0,161
	5 (5)	2 (1,5)	0,140
Избыточная масса тела	27 (27)	51 (38,1)	0,102
Дефицит массы тела	1 (1)	3 (2,2)	0,638
Индекс коморбидности Чарлсон, балл, Ме [Q1; Q3]	7 [5; 8]	7 [5; 8]	0,092

* Различия между группами статистически значимы.

Примечание. АГ – артериальная гипертензия. ХБП – хроническая болезнь почек. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ФК – функциональный класс. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

В группе пациентов с ФП и анемией статистически значимо чаще встречались ХБП 4-й стадии ($p = 0,026$), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) ($p = 0,002$), которые могут вносить свой вклад в развитие анемии.

Распространенность анемии возрастает по мере прогрессирования ХБП. Так, по данным анализа NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), у 15,4% пациентов с ХБП диагностируется анемия. При этом частота встречаемости анемии зависит от стадии ХБП – 17,4, 50,3 и 53,4% на 3-й, 4-й и 5-й стадиях ХБП соответственно [61].

В основе развития анемии у пациентов с ХБП лежит не только нарушение синтеза эритропоэтина, но и изменение гомеостаза железа, сопровождающееся истинным (вследствие повышенных потерь железа из-за дисфункции тромбоцитов, связанной с наличием уремии, нарушения всасывания железа с пищей) и функциональным дефицитом, обусловленным повышением активности гепсидина [53, 62–64].

В свою очередь развитие анемии на фоне ДГПЖ может быть связано не только с хронической кровопотерей на фоне гематурии, но и с приемом ингибиторов 5-альфа-редуктазы в качестве симптоматической терапии, которые приводят к снижению синтеза тестостерона, играющего важную роль в стимуляции эритропоэза у мужчин [65–67].

Обращает на себя внимание тот факт, что индекс коморбидности Чарлсон в обеих группах составил 7 [5; 8] (табл. 1), что свидетельствовало о высокой распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП и низкой десятилетней выживаемости.

Как было сказано выше, оценку наличия сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП необходимо проводить в первую очередь для определения риска развития ишемических,

тромбоэмболических и геморрагических событий с целью выявления показаний к инициации и выбору антикоагулянтной терапии для достижения оптимального баланса эффективности и безопасности [47]. В связи с этим разработаны шкалы, позволяющие прогнозировать как риск развития инсульта и системной эмболии (CHA₂DS₂-VASc), так и риск кровотечений (HAS-BLED) [47].

Наше исследование показало, что, несмотря на средний показатель CHA₂DS₂-VASc > 6 (табл. 2), большая часть полиморбидных пациентов с ФП не получают антикоагулянтную терапию. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях. Так, среди пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (≥ 3 баллов по CHA₂DS₂-VASc для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин) только 48–50% принимали антикоагулянтную терапию [8, 68]. Это позволяет предположить, что в реальной клинической практике сопутствующие заболевания оказывают значимое влияние на назначение антитромботической терапии и выбор ее конкретной схемы.

В мире назначение пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП и мультиморбидностью ассоциируется с возрастом пациентов, индексом массы тела, наличием сердечно-сосудистых факторов риска (статус курения), формой ФП, сопутствующими заболеваниями (АГ, ИБС, ИМ, транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе), наличием кровотечений, нарушением функции почек и выбором стратегии контроля ритма (абляция/кардиоверсия) [68–73].

Заключение

Возрастающая распространенность ФП представляет собой значимую проблему для современного здравоохранения. В клинической практике

Таблица 2. Сравнительная характеристика антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в зависимости от наличия анемии, абс. (%)

Критерий	Группа 1 (n = 100): ФП без анемии	Группа 2 (n = 134): ФП + анемия	p
Прием варфарина	6 (6)	2 (1,5)	0,076
Прием ПОАК	32 (32)	31 (23,1)	0,173
Применение ривароксабана	22 (22)	15 (11,2)	0,039*
Использование апиксабана	4 (4)	5 (3,7)	0,167
Назначение дабигатрана	6 (6)	11 (8,2)	0,697
Отсутствие антикоагулянтной терапии	62 (62)	101 (75,4)	0,040*
Средний балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, Me [Q1; Q3]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,505
Высокий риск тромбоэмболических осложнений**	100 (100)	132 (98,5)	0,508

* Различия между группами статистически значимы.

** ≥ 3 баллов по CHA₂DS₂-VASc для женщин и ≥ 2 для мужчин.

Примечание. ПОАК – пероральные антикоагулянты.

наблюдается рост числа пациентов с ФП и полиморбидной патологией, что подтверждается высокими баллами как по шкале CHA₂DS₂-VASc, так и по индексу коморбидности Чарлсон. При этом потенциально обратимой патологией, влияющей на прогноз, является анемия, представляющая собой независимый фактор риска развития кровотечений и смерти от всех причин. В связи с этим выбор рациональной фармакотерапии и тактики ведения пациентов с ФП должен осуществляться с учетом полиморбидной патологии, в частности анемии. ☺

Литература

1. Haim M., Hoshen M., Reges O., et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4 (1): e001486.
2. Rahman F., Kwan G.F., Benjamin E.J. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11 (11): 639–654.
3. Kannel W.B., Benjamin E.J. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med. Clin. North Am.* 2008; 92 (1): 17–40.
4. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004; 110 (9): 1042–1046.
5. Heeringa J., van der Kuip D.A.M., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (8): 949–953.
6. Marijon E., Le Heuzey J.-Y., Connolly S., et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013; 128 (20): 2192–2201.
7. Dilaveris P.E., Kennedy H.L. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin. Cardiol.* 2017; 40 (6): 413–418.
8. LaMori J.C., Mody S.H., Gross H.J., et al. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013; 7 (2): 53–62.
9. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch. Int. Med.* 2002; 162 (20): 2269–2276.
10. Van den Bussche H., Koller D., Kolonko T., et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011; 11: 101.
11. Thihalolipavan S., Morin D.P. Atrial fibrillation and heart failure: update 2015. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015; 58 (2): 126–135.
12. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (2): 65–69.
13. Boyd C.M., Fortin M. Future of multimorbidity research: how should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev.* 2010; 32 (2): 451–474.
14. Tu S.J., Hanna-Rivero N., Elliott A.D., et al. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2021; 32 (3): 686–694.
15. Bonde A.N., Blanche P., Staerk L., et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (46): 3782–3790.
16. Westenbrink B.D., Alings M., Granger C.B., et al. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am. Heart J.* 2017; 185: 140–149.
17. Westenbrink B.D., Alings M., Connolly S.J., et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 (5): 699–707.
18. Heijman J., Linz D., Schotten U. Dynamics of atrial fibrillation mechanisms and comorbidities. *Annu. Rev. Physiol.* 2021; 83: 83–106.
19. Börschel C.S., Schnabel R.B. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – myocardial infarction and heart failure – a cause for concern. *Int. J. Cardiol.* 2019; 287: 162–173.
20. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* 2001; 285 (18): 2370–2375.
21. Koura T., Hara M., Takeuchi S., et al. Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping: preferential direction of conduction block changes from longitudinal to transverse with increasing age. *Circulation.* 2002; 105: 2092–2098.
22. Laredo M., Waldmann V., Khairy P., Nattel S. Age as a critical determinant of atrial fibrillation: a two-sided relationship. *Can. J. Cardiol.* 2008; 34: 1396–1406.
23. Yan J., Thomson J.K., Zhao W., et al. The stress kinase JNK regulates gap junction Cx43 gene expression and promotes atrial fibrillation in the aged heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018; 114: 105–115.

24. Dun W., Boyden P.A. Aged atria: electrical remodeling conducive to atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2009; 25 (1): 9–18.
25. Yao C., Veleva T., Scott L., et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. *Circulation.* 2018; 138 (20): 2227–2242.
26. Gao G., Dudley S.C.Jr. Redox regulation, NF-kappaB, and atrial fibrillation. *Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11 (9): 2265–2277.
27. Conen D., Ridker P.M., Everett B.M., et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (14): 1730–1736.
28. Kallergis E.M., Manios E.G., Kanoupakis E.M., et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart.* 2008; 94 (2): 200–204.
29. Marcus G.M., Whooley M.A., Glidden D.V., et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Am. Heart J.* 2008; 155 (2): 303–309.
30. Magnussen C., Niiranen T.J., Ojeda F.M., et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation.* 2017; 136 (17): 1588–1597.
31. Conen D., Tedrow U.B., Koplan B.A., et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009; 119 (16): 2146–2152.
32. Grundvold I., Skretteberg P.T., Liestøl K., et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension.* 2012; 59 (2): 198–204.
33. Okazaki H., Minamino T., Tsukamoto O., et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertens. Res.* 2006; 29 (4): 277–284.
34. Chatterjee S., Bavishi C., Sardar P., et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (7): 1049–1052.
35. Kodani E., Atarashi H., Inoue H., et al. Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (9): e004075.
36. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22 (4 Suppl A): 6A–13A.
37. Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G., et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation.* 2016; 133 (2): 484–492.
38. Lardizabal J.A., Deedwania P.C. Atrial fibrillation in heart failure. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96 (5): 987–1000.
39. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham heart study. *JAMA.* 1994; 271 (11): 840–844.
40. Zhang Z., Li L., Hu Z., et al. Causal effects between atrial fibrillation and heart failure: evidence from a bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Med. Gen.* 2023; 16 (1): 187.
41. Healey J.S., Oldgren J., Ezekowitz M., et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet.* 2016; 387 (10050): 1161–1169.
42. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham heart study. *Circulation.* 2003; 107 (23): 2920–2925.
43. Verma A., Kalman J.M., Callans D.J. Treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2017; 135 (16): 1547–1563.
44. Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J., et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of left ventricular dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32 (3): 695–703.
45. CONSENSUS Trial Study Group Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316 (23): 1429–1435.
46. Michniewicz E., Młodawska E., Lopatowska P., et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – double trouble. *Adv. Med. Sci.* 2018; 63 (1): 30–35.
47. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2020 // cr.minzdrav.gov.ru/schema/382_1.
48. Soliman E.Z., Lopez F., O'Neal W.T., et al. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2015; 134 (21): 1843–1850.
49. Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P., et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2014; 311 (1): 107–114.
50. Jabre P., Roger V.L., Murad M.H., et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011; 123 (15): 1587–1593.
51. Angeli F., Reboldi G., Garofoli M., et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rep.* 2012; 14 (5): 601–610.
52. Krittayaphong R., Pumprueg S., Thongsri T., et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with atrial fibrillation: the COOL-AF registry. *Clin. Cardiol.* 2021; 44 (3): 415–423.

53. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011–1023.
54. Conway D.S., Buggins P., Hughes E., Lip G.Y. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2004; 148 (3): 462–466.
55. Okonko D.O., Mandal A.K., Missouris C.G., Poole-Wilson P.A. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (12): 1241–1251.
56. Puurunen M., Kiviniemi T., Nammas W., et al. Impact of anaemia on clinical outcome in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the AFCAS registry. *BMJ Open.* 2014; 4 (5): e004700.
57. Akao M., Chun Y.H., Wada H., et al. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J. Cardiol.* 2013; 61 (4): 260–266.
58. Minhas A.M.K., Sagheer S., Shekhar R., et al. Trends and inpatient outcomes of primary atrial fibrillation hospitalizations with underlying iron deficiency anemia: an analysis of the National Inpatient Sample Database from 2004–2018. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022; 47 (10): 101001.
59. Keskin M., Ural D., Altay S., et al. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: a new insight into comorbidities. *Turk Kardiyol. Dern. Ars.* 2018; 46 (2): 103–110.
60. O'Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (46): 3258–3264.
61. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84943.
62. Bonomini M., Del Vecchio L., Sirolli V., Locatelli F. New treatment approaches for the anemia of CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67 (1): 133–142.
63. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (10): 1631–1634.
64. Hanna R.M., Streja E., Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv. Ther.* 2021; 38 (1): 52–75.
65. Hero M., Wickman S., Hanhijarvi R., et al. Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen. *J. Pediatr.* 2005; 146 (2): 245–252.
66. Ornstein D.K., Beiser J.A., Andriole G.L. Anaemia in men receiving combined finasteride and flutamide therapy for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 1999; 83 (1): 43–46.
67. Hicks B.M., Klil-Drori A.J., Yin H., et al. Androgen deprivation therapy and the risk of anemia in men with prostate cancer. *Epidemiology.* 2017; 28 (5): 712–718.
68. Vanbeselaere V., Truyers C., Elli S., et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16: 61.
69. Kozielec M., Teutsch C., Halperin J.L., et al. Atrial fibrillation and comorbidities: clinical characteristics and antithrombotic treatment in GLORIA-AF. *PLoS One.* 2021; 16: 4.
70. Van Walraven C., Hart R.G., Connolly S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1410–1416.
71. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (16): 1330–1393.
72. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (8): 967–975.
73. Fumagalli S., Said S.A., Laroche C., et al. Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: an EORP-AF General Pilot Registry report. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2017; 4 (3): 72–79.

To the Question of the Structure of Concomitant Diseases and the Prescription of Anticoagulant Therapy in Elderly and Senile Patients with Atrial Fibrillation

S.S. Telkova¹, A.I. Kochetkov, PhD¹, A.Ye. Vorobyova¹, S.S. Yeremina¹, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksey I. Kochetkov, ak_info@list.ru

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia, the prevalence and incidence increase the aging of populations worldwide. In studying the relationship with the increasing amount of multimorbid patients with AF, associated with the development of a proportion of elderly people, including the included signs, prognosis and choice of drug therapy in this case are of particular interest. Anemia, which is a consequence of dangerous and common diseases, is associated with a high risk of mortality from all causes and prognosis, and also affects the choice of therapeutic strategy in this group of patients. This sets us the task of increasing the literacy of doctors about the need to choose rational pharmacotherapy and management tactics for patients with AF, taking into account the multimorbid pathology, in particular with the presence of anemia.

Keywords: old age, atrial fibrillation, anemia, multimorbidity, pharmacotherapy



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

WWW.SCARDIO.RU

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



10–12 ОКТЯБРЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64
(КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»)



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>

<https://www.youtube.com/umedportal>

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



АТТЕНТО®

амлодипин + олесартана медоксомил

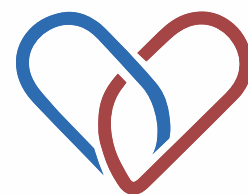
Фиксированная комбинация:

 Эффективное снижение АД^{1,2}

 Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



РЕКЛАМА



* Олесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней АД – артериальное давление

Показания к применению⁴:

эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олесартана медоксомилом или амлодипином).

Способ применения и дозы⁴

Препарат Аттенто® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды).
Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг; олесартана медоксомила – 40 мг.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-ATT-03-2023-V01-print. Дата утверждения 16.10.2023

1. Redon J., Fabia M.J. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep; 10(3): 147-56

2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008;30(4):587-604.

3. De la Sierra A, Volpe M. J. Hypertens. 2013 Mar; 31 Suppl 1: S13-7

4. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Аттенто используя QR-код



Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Аттенто®, используя QR-код

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

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

Кардосал®
ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛ



Кардосал® (олмесартан) обладает высокой антигипертензивной эффективностью¹⁻² и дополнительными ангиопротективными свойствами^{3-4*}

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® 10 МГ

Показания к применению: лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат принимают в одно и то же время независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата: 10 мг, 20 мг или 40 мг. **Максимальная суточная доза** составляет 40 мг. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), состояние после трансплантации почки [нет опыта клинического применения]; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения); беременность, период грудного вскармливания; возраст до 6 лет [эффективность и безопасность не установлены]; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; первичный гиперальдостеронизм. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; гиперкалиемия; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК более 20 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; пожилой возраст (старше 65 лет): как правило, у пожилых пациентов коррекция дозы препарата не требуется; при увеличении дозы олмесартана медоksomила до максимальной (40 мг в сутки) необходимо тщательно контролировать АД; применение у пациентов негроидной расы; печеночная недостаточность умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота) и гипонатриемия (например, у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли); при одновременном применении с высокими дозами диуретиков; при одновременном применении с препаратами лития; одновременное применение с ингибиторами АПФ или алискиренсодержащими препаратами; прочие состояния, сопровождающиеся активацией РААС. **Побочное действие (часто).** *Нарушения со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* фарингит, ринит, бронхит, кашель. *Нарушения со стороны пищеварительного тракта:* диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота. *Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:* боль в спине, боль в костях, артрит. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* гематурия, инфекции мочевыводящих путей. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* гипертриглицеридемия, гиперурикемия. **Общие нарушения:** боль, боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, слабость. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение активности креатинфосфокиназы. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кардосал® 10 мг от 27.03.19 с внесенными изменениями от 01.06.2021, 17.03.2023 и 22.05.2023.**

* Статистически значимое снижение уровня маркеров воспаления, предотвращение ремоделирования в резистивных сосудах малого калибра у пациентов с артериальной гипертензией. ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.

1. Redon J. and Fabia M.J. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009;10(3): 147-156. 2. Fabia M.J. et al., Journal of Hypertension 2007;25:1327-1336. 3. Fliser D. et al. Circulation 2004,110,1103-7. 4. Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008; 2:165-172.