



Евразийский кардиологический журнал

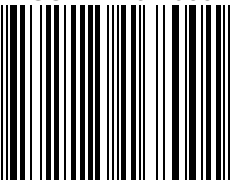
EURASIAN HEART JOURNAL

1/2017

- НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АТЕРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
- ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН
- РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
- ХТЭЛГ У ДЕТЕЙ
- ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛДЕНАФИЛА У БОЛЬНЫХ СИЛГ И ХТЭЛГ

EURASIAN
HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни



АДЕМПАС®. Краткая инструкция.

Международное непатентованное наименование: риюцигуат.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 1,00, 1,50, 2,00 или 2,50 мг риюцигуата микронизированного.
Показания к применению: – хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ, в том числе неоперабельная ХТЭЛГ и персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или прогестинами), в том числе идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Способ применения и дозы:** Препарат Адемпас может приниматься одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Начало терапии: рекомендуемая начальная доза составляет 1,0 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 недель. Таблетки должны приниматься три раза в сутки с интервалом примерно 6–8 часов, одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Поддерживающая доза: подобранная индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развиваются симптомы артериальной гипотензии. Максимальная суточная доза Адемпаса составляет 7,5 мг.

Противопоказания: повышенная чувствительность к риюцигату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амилнитрит) в любой лекарственной форме; одновременное применение с препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), в том числе с препаратами группы ингибиторов ФДЭ-5, такими, как силденафил, вardenafil, тадалафил, или с препаратами группы неспецифических ингибиторов ФДЭ, такими как дипиридамолом и теофиллин; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех,

кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуно-прессивный препарат циклоспорин А; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** Очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 25.10.2014. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию по подбору индивидуальной дозы) содержится в инструкции по применению.

EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

1/2017

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

А.И. Мартынов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Мрочек (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

КОНСУЛЬТАНТЫ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения)

Академик НАН РА, профессор, д.м.н.

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

Р.С. Акчурин (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)

Профессор, д.м.н.

А.С. Джумагулова (Бишкек, Киргизия)

Профессор, д.м.н.

Ю.А. Карпов (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

М.И. Попович (Кишинев, Молдова)

Академик АН РМ, профессор, д.м.н.

З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)

Доцент, к.м.н.

Б.Г. Ходжакулиев (Ашгабат, Туркмения)

Профессор, д.м.н.

И.Е. Чазова (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

С.А. Аннаниязова (Ашгабат, Туркмения)

К.м.н.

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)

Д.м.н.

П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)

Профессор, д.м.н.

Н.А. Манак (Минск, Беларусь)

Член-корр. НАН, профессор, д.м.н.

Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург, Россия)

Профессор, д.м.н.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ

Адрес: 121552, Россия, Москва,

3-я Черепковская, 15 а

Тел.: +7 (495) 414-62-70

Факс: +7 (499) 149-08-51

e-mail: snn_cardio@mail.ru

ecj@cardioweb.ru

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»

121069, Россия, г. Москва,

Столовый пер., д. 6

e-mail: intermed_08@mail.ru

Рецензируемый журнал. Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук.

Представлен в Российском индексе научного цитирования.

Импакт-фактор РИНЦ – 0,472

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.12.2010 г.

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного научного издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях и на образовательных мероприятиях для всех заинтересованных лиц.

Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Подписной индекс “Пресса “России” – 34137

Периодичность издания – 4 раза в год

Установочный тираж – 5 000 экз.

EDITOR-IN-CHIEF

Ye.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

A.I. Martynov (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

CONSULTING EDITORS

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)

ASSOCIATE EDITORS

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.G. Bulgak (Minsk, Belarus)

A.S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

M.I. Popovitch (Kishinev, Moldova)

Z.Y. Rakhimov (Dushanbe, Tajikistan)

B.G. Khodjakuliev (Ashgabat, Turkmenistan)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

Ye.V. Shlyakhoto (St. Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

A.L. Aliavy (Tashkent, Uzbekistan)

S.A. Annaniyazova (Ashgabat, Turkmenistan)

A.B. Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)

M.S. Bekbosynova (Astana, Kazakhstan)

P.A. Zelveian (Yerevan, Armenia)

N.A. Manak (Minsk, Belarus)

T.V. Tyurina (St. Petersburg, Russia)

Russian Cardiological Research and-Production Complex Ministry of health of the Russian Federation

Address: 121552, Russia, Moscow,

3rd Tcherepkovskaya, 15 a

Tel: +7 (495) 414-62-70

Fax: +7 (499) 149-08-51

e-mail: snn_cardio@mail.ru

ecj@cardioweb.ru

Publishing house LLC «InterMedservis»

121069, Russia, Moscow,

Stolovy lane, 6

e-mail: intermed_08@mail.ru

Содержание | Table of contents

Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ Guidelines on the organization of medical care to patients with hereditary atherogenic lipid disorders in the Russian regions

3

Оригинальные статьи | Original papers

- 1. Абидова Д.Э., Мамутов Р.Ш., Уринов О.У., Бекбулатова И.Р.**
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА/ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЖЕНЩИН В ОДНОМ ИЗ РАЙОНОВ Г. ТАШКЕНТА (ФРАГМЕНТ РЕГИСТРА ОКС/ОИМ) ПЕРЕГОРОДКИ ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОРОКА

Abidova D.E., Mamutov R.Sh., Urinov O.U., Bekbulatova I.R.
FEATURES OF CURRENT ACUTE CORONARY OF A SYNDROME/ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AT THE WOMEN IN ONE OF AREAS OF CITY OF TASHKENT (fragment of the register ACS/AMI)

10
- 2. Стельмашок В.И., Полонецкий О.Л., Стриго Н.П., Зацепин А.О., Мрочек А.Г.**
ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА КОРОНАРНОГО ПРОВОДНИКА ПРИ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ АНТЕГРАДНЫМ ДОСТУПОМ

Stelmashok V.I., Polonetsky O.L., Strygo N.P., Zatsepin A.O., Mrochek A.G.
HOW TO SELECT CORONARY WIRE FOR ANTEGRADE RECANALIZATION OF CHRONIC TOTAL OCCLUSIONS

16
- 3. Шек А.Б., Курбанов Р.Д., Абдуллаева Г.Ж., Нагай А.В., Абдуллаев А.А., Ахмедова Ш.С., Хошимов Ш.У., Зияева А.В.**
ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА СТАТИНОВ В ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ИБС ЭТНИЧЕСКИХ УЗБЕКОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СИМВАСТАТИНА

Shek A.B., Kurbanov R.D., Abdullaeva G.J., Nagai A.V., Abdullaev A.A., Ahmedova S.S., Hoshimov S.U., Ziyeva A.V.
DISTRIBUTION OF POLYMORPHISMS OF GENES OF STATINS METABOLISM AND TRANSPORT IN THE LIVER IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE ETHNIC UZBEKS WITH SIMVASTATIN INTOLERANCE

24
- 4. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Парамонов В.М., Саидова М.А., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.**
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ СИЛДЕНАФИЛОМ У БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ СТАТУС, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРАВЫХ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ СОПРЯЖЕНИЕ

Martyniuk T.V., Dadacheva Z.H., Paramonov V.M., Saidova M.A., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.
THE EFFICACY OF SILDENAFIL THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION OF DIFFERENT ETIOLOGY: INFLUENCE ON THE CLINICAL, FUNCTIONAL, HEMODYNAMIC STATUS, STRUCTURE AND FUNCTION OF THE RIGHT AND LEFT HEART, RIGHT VENTRICULAR-ARTERIAL COUPLING

32
- 5. Мамутов Р.Ш., Мамараджарова Д.А.**
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА И АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ НА СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ ПРИ 5 ЛЕТНЕМ ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ (ФРАГМЕНТ РЕГИСТРА ОКС/ОИМ)

Mamutov R. SH. Mamaradjarova D.A.
THE PROGNOSTIC IMPORTANCE OF RISK FACTORS AND MEDICAL HISTORY DATA ON THE MORTALITY OF PATIENTS OF STABLE ANGINA AT 5 YEARS PROSPECTIVE STUDY (FRAGMENT OF THE REGISTER ACS/AMI)

44

Обзор | Review

- 6. Сергиенко В.Б., Валева Э.Г.**
РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Sergienko V.B., Valeeva E.G.
NUCLEAR IMAGING IN PULMONARY HYPERTENSION

50

Клинический случай / Clinical case

- 11. Садькова Д.И., Сабирова Д.Р., Нурмеев И.Н., Пигалова С.А., Фирсова Н.Н., Кустова Н.В.**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕБЕНКА

Sadykova D.I., Sabirova D.R., Nurmeev I.N., Pigalova S.A., Firsova N.N., Kustova N.V.
CLINICAL CASE: CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION IN A CHILD

57

Юбилейные даты | Anniversaries

- К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА БАЙГЕНЖИНА А.К.** / ON THE 70TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR BAYGENZHIN AK 64
- К 60-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА БОЙЦОВА С.А.** / ON THE 60TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR BOITSOV SA 66

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий | Current events, information, schedule of scientific activities

68

Инструкция для авторов журнала | Instructions to authors

70

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ АТЕРОГЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В СУБЪЕКТАХ РФ

Совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза,
Некоммерческого партнерства «Национальный Совет экспертов по редким болезням»

GUIDELINES ON THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH HEREDITARY ATHEROGENIC LIPID DISORDERS IN THE RUSSIAN REGIONS

Joint project of the National Society for the Study of Atherosclerosis,
Non-Profit Partnership «The National Council of Experts on Rare Diseases»

Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций/ Working group on preparation of the text of the Guidelines:

А.А. Соколов ¹ ,	A.A. Sokolov ¹ ,
О.Ю. Александрова ² ,	O.Yu. Alexandrova ² ,
В.В. Кашталап ³ ,	V.V. Kashtalap ³ ,
О.Л. Барбараш ³ ,	O.L. Barbarash ³ ,
М.В. Ежов ⁴	M.V. Ezhov ⁴

¹ ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, ² ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва, ³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, ⁴ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», МЗ РФ, г. Москва

¹- Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia ²- Medical University «First Moscow State Medical University. named after. I.M. Sechenov», Moscow, Russia ³- Research Institute of complex problems of cardiovascular disease, Kemerovo, Russia ⁴- Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

Состав комитета экспертов по разработке Рекомендаций/ The composition of the expert committee on the development of Guidelines:

С.А. Бойцов (Москва),	Д.В. Дупляков (Самара),	В.О. Константинов (Санкт-Петербург),	С.А. Наумов (Пермь),
С.С. Бажан (Новосибирск),	А.И. Ершова (Москва),	В.А. Корнева (Петрозаводск),	С.Н. Покровский (Москва),
М.И. Воевода (Новосибирск),	Е.Ю. Захарова (Москва),	Е.Д. Космачева (Краснодар),	И.В. Сергиенко (Москва),
А.С. Галявич (Казань),	Ю.А. Карпов (Москва),	В.В. Кухарчук (Москва),	О.Г. Смоленская (Екатеринбург),
В.С. Гуревич (Санкт-Петербург),	Н.А. Козилова (Пермь),	С.А. Макаров (Кемерово),	И.А. Урванцева (Сургут),
М.А. Другова (Пермь),	Г.А. Коновалов (Москва),	А.Н. Мешков (Москва),	И.И. Шапошник (Челябинск)
SA Boytsov (Moscow),	DV Duplyakov (Samara),	VO Konstantinov (St. Petersburg),	SA Naumov (Perm),
SS Bazhan (Novosibirsk),	AI Ershova (Moscow),	VA Korneva (Petrozavodsk),	SN Pokrovsky (Moscow),
MI Voevoda (Novosibirsk),	EY Zakharova (Moscow),	ED Kosmacheva (Krasnodar),	IV Sergienko (Moscow),
AS Galyavich (Kazan),	YuA Karpov (Moscow),	VV Kukharchuk (Moscow),	OG Smolenskaya (Ekaterinburg),
VS Gurevich (St. Petersburg),	NA Koziolova (Perm),	SA Makarov (Kemerovo),	IA Urvantseva (Surgut),
MA Drugova (Perm),	GA Konovalov (Moscow),	AN Meshkov (Moscow),	II Shaposhnik (Chelyabinsk)

Резюме

Методические рекомендации разработаны с целью продемонстрировать возможные подходы в организации маршрутизации пациентов с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в рамках существующих нормативно-правовых документов. В рекомендациях рассмотрены этапы оказания медицинской помощи данной группе пациентов. Для каждого этапа приведены возможные виды медицинской помощи, условия ее оказания и учреждения, на базе которых она может предоставляться, а также способы ее оплаты. Рассмотрены критерии направления на углубленное обследование пациентов с подозрением на наследственные атерогенные нарушения липидного обмена. Рекомендации переназначены для организаторов здравоохранения, главных врачей, врачей кардиологов, терапевтов, врачей других специальностей.

Ключевые слова: маршрутизация пациентов, наследственные атерогенные нарушения липидного обмена, порядок и виды оказания медицинской помощи.

Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе вызванные атеросклерозом и тромбозом, занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения экономически развитых стран мира. Основной вклад в высокие показатели сердечно-сосудистой смертности в России вносят ишемическая болезнь сердца (ИБС), острые нарушения мозгового кровообращения и атеросклеротические заболевания периферических артерий. Так по данным Росстата в 2014 г. показатель смертности от болезней системы кровообращения составил 653,7 случая на 100 тыс. населения, что в разы выше, чем в развитых странах мира.

Развитие атеросклероза у пациентов в трудоспособном возрасте (до 50 лет), как правило, связано с наследственными нарушениями липидного обмена. При гетерозиготных формах по данным Национального общества атеросклероза (встречаемость 1:250 чел.) клинически значимый атеросклероз развивается в возрасте 30-40 лет, а при гомозиготных формах (редкие заболевания – встречаемость 1-2:1000000 чел.) – уже в возрасте 15-20 лет. Хирургические операции в этом случае, как правило, не приводят к стойкому результату, атеросклероз продолжает быстро прогрессировать.

За рубежом лечение таких пациентов происходит в специализированных липидных центрах (в Лондоне при населении 7,5 млн. чел. их не менее 30). В нашей стране такие центры, способные на современном уровне оказывать медицинскую помощь больным с наследственными нарушениями липидного обмена отсутствуют.

Этапы оказания медицинской помощи

Оказание медицинской помощи пациентам с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена (НАНЛО) включает несколько этапов:

1 этап – выявление пациентов, у которых возможно наличие НАНЛО (скрининг).

2 этап – углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО с целью исключения или подтверждения заболевания (диагностика).

3 этап – подбор терапии (лечение) пациентов с выявленным НАНЛО.

4 этап – диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с НАНЛО – мониторинг (оценка эффективности) терапии.

Resume

The Guidelines are designed to demonstrate possible approaches to routing patients with hereditary atherogenic lipid disorders in accordance with existing legal documents. The Guidelines define the stages of medical care of this group of patients. For each stage the possible types of medical care, conditions of its provision and hospitals, on the basis of which it can be provided, as well as ways of payment are established. Criteria for the detailed examination of patients with suspected hereditary atherogenic lipid metabolism are shown. Recommendations reassigned for health care managers, chief-hospital physicians, cardiologists, internists and other physicians.

Keywords: routing patients, inherited atherogenic lipid disorders, procedures and types of medical care.

Углубленное обследование с целью выявления НАНЛО включает:

- клиническую диагностику;
- лабораторную диагностику:
 - биохимическую;
 - молекулярно-генетическую;
- инструментальную диагностику.

Триада лечения пациентов с НАНЛО включает:

- диету;
- медикаментозную гиполипидемическую терапию; и при их недостаточной эффективности и прогрессирующей атеросклероза
 - инвазивную терапию:
 - хирургические операции на сосудах (аорто-коронарное шунтирование и др.);
 - малоинвазивные хирургические операции на сосудах (ангиопластика, стентирование);
 - экстракорпоральная гемокоррекция – аферез липопротеидов.

Хирургические операции позволяют быстро восстановить кровоснабжение, но, по сути, являются паллиативом, т.к. никак не влияют на патогенез атеросклероза.

«Аферез липопротеидов» является обобщенным названием группы селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих эффективное удаление из крови атерогенных липопротеидов. Существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

Маршрутизация пациентов

1 этап – выявление пациентов, у которых возможно наличие НАНЛО – должен осуществляться во всех медицинских организациях (МО) субъекта, оказывающих медицинскую помощь в рамках Территориальной программы государ-

ственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в субъекте. При соответствии пациента определенным критериям (см. приложение 1) он должен направляться на углубленное обследование для исключения/подтверждения НАНЛО на 2 этап оказания медицинской помощи.

2 этап – углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО – должно осуществляться в МО, оказывающих **первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях**, имеющих материально-технические и кадровые возможности для проведения углубленного обследования пациентов с подозрением на наличие НАНЛО:

1) в МО субъекта РФ, оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь населению (крупные поликлиники);

2) в клиничко-диагностических центрах (поликлиниках) субъектов РФ;

3) в кардиодиспансерах субъектов РФ;

4) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, и оказывающих первичную врачебную и (или) первичную специализированную медико-санитарную помощь населению.

Если данный этап оказания медицинской помощи совмещается с подбором лечения, он может осуществляться **в условиях дневного стационара**:

- в МО, оказывающих **первичную специализированную медико-санитарную помощь в условиях дневного стационара** (вышеперечисленные МО при наличии дневного стационара);

- в рамках **специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара**:

- в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар;

- в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар.

«Углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО» должно быть тарифицировано в виде комплексной медицинской услуги.

«Лечение и углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО» может быть тарифицировано в качестве законченного случая лечения в дневном стационаре.

3 этап – подбор терапии и лечение пациентов с выявленным НАНЛО – должен осуществляться в МО, оказывающей **первичную специализированную медико-санитарную помощь или специализированную медицинскую помощь (выше указаны)**.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться в рамках первичной специализированной медико-санитарной медицинской помощи в **амбулаторных условиях**:

1. в МО субъекта РФ, оказывающих первичную врачеб-

ную и первичную специализированную медико-санитарную помощь населению (крупные поликлиники);

2. в клиничко-диагностических центрах (поликлиниках) субъектов РФ;

3. в кардиодиспансерах субъектов РФ;

4. в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, и оказывающих первичную врачебную и (или) первичную специализированную медико-санитарную помощь населению.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться **в условиях дневного стационара**:

- в рамках **первичной специализированной медико-санитарной помощи в МО, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь в условиях дневного стационара** (вышеперечисленные МО при наличии дневного стационара);

- в рамках **специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара**:

- в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар;

- в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться в рамках **специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях стационара**:

1. в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь;

2. в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь.

Лечение с использованием афереза липопротеидов должно осуществляться в рамках специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях стационара и/или дневного стационара (центрах или отделениях экстракорпоральной гемокоррекции, экстракорпоральной детоксикации, гравитационной хирургии крови).

4 этап – диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с НАНЛО – должен осуществляться в МО, оказывающей первичную врачебную или первичную специализированную медико-санитарную помощь:

В МО, оказывающих помощь пациентам с НАНЛО, на 2, 3 и 4-ом этапах оказания медицинской помощи должно быть необходимое материально-техническое и кадровое обеспечение (диагностическое оборудование для проведения углубленной диагностики, врач, прошедший соответствующее усовершенствование – см. приложение 2. Квалификационные требования врача). В случае, если в МО, оказывающей медицинскую по-

мощь пациентам с НАНЛО, отсутствуют материально-технические возможности для проведения всего спектра углубленной диагностики, данная МО должна иметь договорные отношения с другими МО, в которых данные возможности имеются.

Способы оплаты медицинской помощи

Способами оплаты медицинской помощи, оказываемой в вышеуказанных МО, могут быть следующие.

1. При оказании первичной врачебной и первичной специализированной медико-санитарной помощи пациентам с НАНЛО в амбулаторных условиях:
 - за единицу объема медицинской помощи – за медицинскую услугу, за посещение, за обращение (законченный случай).
2. При оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи и/или специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара:
 - за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний).
3. При оказании специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях стационара:
 - за законченный случай лечения (госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний).
4. Способом оплаты медицинской помощи, включающей аферез липопротеидов, оказанной в условиях дневного стационара или стационара может быть:
 - за законченный случай лечения (случай госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний) – если аферез липопротеидов включен в законченный случай лечения;
 - за законченный случай лечения (случай госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний) в сочетании с медицинской услугой «аферезом липопротеидов», если аферез липопротеидов не включен в законченный случай лечения. Так как существует 6 методов афереза липопротеидов, каждый из них методов может быть тарифицирован как отдельная медицинская услуга.

Заключение

Каждый субъект РФ, исходя из своих материально-технических, кадровых, финансовых и прочих возможностей, сложившихся региональных особенностей системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения, может создавать оптимальную для себя систему маршрутизации пациентов с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена, создавать липидные кабинеты и липидные центры, в качестве структурного подразделения в медицинских организациях, оказывающих специализированную медико-санитарную помощь и/или специализированную медицинскую помощь.

При отсутствии возможностей в субъекте РФ для углубленного обследования и лечения пациентов с НАНЛО данная медицинская помощь может быть оказана в МО, находящихся на территории другого субъекта РФ, с оплатой оказанной медицинской помощи системой межтерриториальных расчетов.

Приложение 1

Критерии направления пациента на углубленное обследование для исключения/подтверждения наследственного атерогенного нарушения липидного обмена

Необходимо наличие, по крайней мере, одного критерия:

1. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови >10 ммоль/л, **и/или** уровень холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови $>8,5$ ммоль/л, **и/или** уровень триглицеридов сыворотки (плазмы) крови >11 ммоль/л.
2. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови $>7,5$ ммоль/л **и/или** уровень холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови $>5,0$ ммоль/л **и/или** уровень триглицеридов $>5,0$ ммоль/л **и/или** уровень липопротеида (а) >500 мг/л при сочетании с **семейным анамнезом** раннего (до 50 лет у мужчин, до 55 лет у женщин) сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза.
3. Неэффективность (снижение холестерина липопротеидов низкой плотности менее чем на 30%) комплексной медикаментозной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах длительностью не менее 3 месяцев, в том числе из-за ее непереносимости.
4. Ранний **индивидуальный анамнез** (до 40 лет) сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом.
5. Все родственники первой степени родства (родители, дети, родные братья и сестры) пациента с наследственным атерогенным нарушением липидного обмена.

Приложение 2

Квалификационные требования врача – специалиста в области наследственных атерогенных нарушений липидного обмена

Медицинскую помощь пациентам с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена должен оказывать специалист, обладающий дополнительными компетенциями в области липидологии и нарушений липидного обмена.

Требования к квалификации	
Уровень профессионального образования	Высшее профессиональное образование по одной из специальностей: «060101 Лечебное дело», «060103 Педиатрия»
Послевузовское профессиональное образование или дополнительное образование	Послевузовское профессиональное или дополнительное образование по одной из специальностей: «Кардиология», «Детская кардиология», «Эндокринология», «Педиатрия», «Генетика», «Клиническая лабораторная диагностика», «Трансфузиология», «Терапия», «Клиническая фармакология»
Общее или тематическое усовершенствование	«Липидология и нарушения липидного обмена»

В должностные обязанности такого специалиста должны входить:

1. Проведение скрининга на наследственные нарушения липидного обмена.
2. Диагностика нарушений липидного обмена, в том числе наследственных, включая СГХС.
3. Лечение пациентов с нарушениями липидного обмена, в том числе наследственными, включая СГХС.
4. Диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена, в том числе наследственными, включая СГХС.
5. Консультирование по вопросам назначения гиполипидемических препаратов в случае их неэффективности или непереносимости (выбор препарата, контроль переносимости, назначение в составе многокомпонентной терапии с учетом лекарственных взаимодействий, диагностика и коррекция побочных эффектов, выбор гиполипидемического препарата в случае непереносимости, отбор пациентов для лечения новыми гиполипидемическими препаратами) как пациентов, так и врачей других специальностей.
6. Ведение регистра пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена.
7. Организация и проведение школ для больных с наследственными нарушениями липидного обмена.

Специалист должен знать:

1. Метаболизм липидов и патофизиологию нарушений липидного обмена.
2. Классификацию нарушений липидного обмена. Нарушения липидного обмена в международной классификации болезней.

3. Эпидемиологию нарушений липидного обмена.
4. Патогенез клинических проявлений при различных нарушениях липидного обмена.
5. Общую клиническо-биохимическую характеристику и особенности течения различных наследственных нарушений липидного обмена.
6. Дифференциальную диагностику первичных и вторичных дислипидемий.
7. Клинические, биохимические и молекулярно-генетические подходы в диагностике различных нарушений липидного обмена.
8. Показания для проведения молекулярно-генетических исследований при нарушениях липидного обмена.
9. Показания для селективного (каскадного) скрининга на наследственные нарушения липидного обмена.
10. Диагностические шкалы при постановке диагноза СГХС.
11. Основы наследования генетически детерминированных заболеваний и медико-генетического консультирования пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.
12. Правила взятия, хранения, транспортировки и утилизации биологического материала для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований.
13. Диетотерапию при нарушениях липидного обмена.
14. Немедикаментозные подходы (физические упражнения, борьба с курением) профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц тяжелыми нарушениями липидного обмена.
15. Основные группы гиполипидемических препаратов – механизм действия, фармакодинамику, фармакинетику, показания, противопоказания, побочные эффекты, правила назначения.
16. Принципы подбора липидснижающей терапии при различных нарушениях липидного обмена.
17. Особенности лечения нарушений липидного обмена у отдельных групп пациентов: беременные женщины и женщины в период лактации; женщины, планирующие беременность; дети и подростки; лица с заболеваниями печени; с патологией почек; лица инфицированные вирусом иммунодефицита человека; пациенты пожилого возраста.
18. Принципы мониторинга и критерии оценки эффективности, неэффективности, непереносимости медикаментозной липидснижающей терапии.
19. Принципы диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с наследственными нарушениями липидного обмена.
20. Меры профилактики и коррекции осложнений и побочных эффектов медикаментозной липидснижающей терапии.
21. Характеристики различных методов афереза липопротеидов. Показания, противопоказания. Выбор метода. Особенности комбинированного лечения с использованием методов афереза липопротеидов.
22. Показания и противопоказания к хирургическому лечению сердечно-сосудистых заболеваний, коррекцию терапии при подготовке больных к операциям и в послеоперационном периоде.

Специалист должен уметь:

1. Организовать и участвовать в осуществлении скрининга нарушений липидного обмена, в т.ч. наследственных.

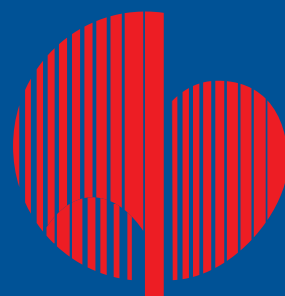
2. Провести опрос больного, применить объективные методы обследования, выявить общие и специфические признаки нарушения липидного обмена.
3. Определить необходимость специальных методов исследования (биохимических, молекулярно-генетических, инструментальных и др.).
4. Организовать забор, хранение и транспортировку биологического материала для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований.
5. Осуществлять диагностику, дифференциальную диагностику нарушений липидного обмена, в т.ч. наследственных.
6. Интерпретировать результаты лабораторной (биохимической, молекулярно-генетической) и инструментальной диагностики.
7. Назначить диетотерапию при нарушениях липидного обмена, в т.ч. наследственных.
8. Назначить терапию липидснижающими препаратами при различных нарушениях липидного обмена, в т.ч. у отдельных групп пациентов (беременные женщины и женщины в период лактации; женщины, планирующие беременность; дети и подростки; лица с заболеваниями печени; лица с вирусом иммунодефицита человека).
9. Осуществить мониторинг липидснижающей терапии. Оценить ее эффективность, неэффективность, переносимость.
10. Уметь выявить и купировать осложнения и побочные эффекты липидснижающей терапии.
11. Осуществить диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена, в т.ч. наследственными.
12. Определить показания, противопоказания к аферезу липопротеидов. Проводить комбинированное лечение с использованием афереза липопротеидов.
13. Осуществить медико-генетическое консультирование пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

Специалист должен владеть:

1. Методикой обследования пациента с нарушением липидного обмена, в т.ч. наследственным
2. Алгоритмом диагностики, дифференциальной диагностики нарушений липидного обмена, в том числе наследственных.
3. Алгоритмами подбора липидснижающей медикаментозной терапии в зависимости от типа нарушений липидного обмена и особенностей пациента.
4. Алгоритмами диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с наследственными нарушениями липидного обмена, мониторинга липидснижающей терапии.
5. Навыками диагностики и лечения осложнений и побочных эффектов медикаментозной липидснижающей терапии.
6. Навыками медико-генетического консультирования пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

Впервые опубликовано в журнале Атеросклероз и дислипидемии №4 (25), 2016, стр. 14-20

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ



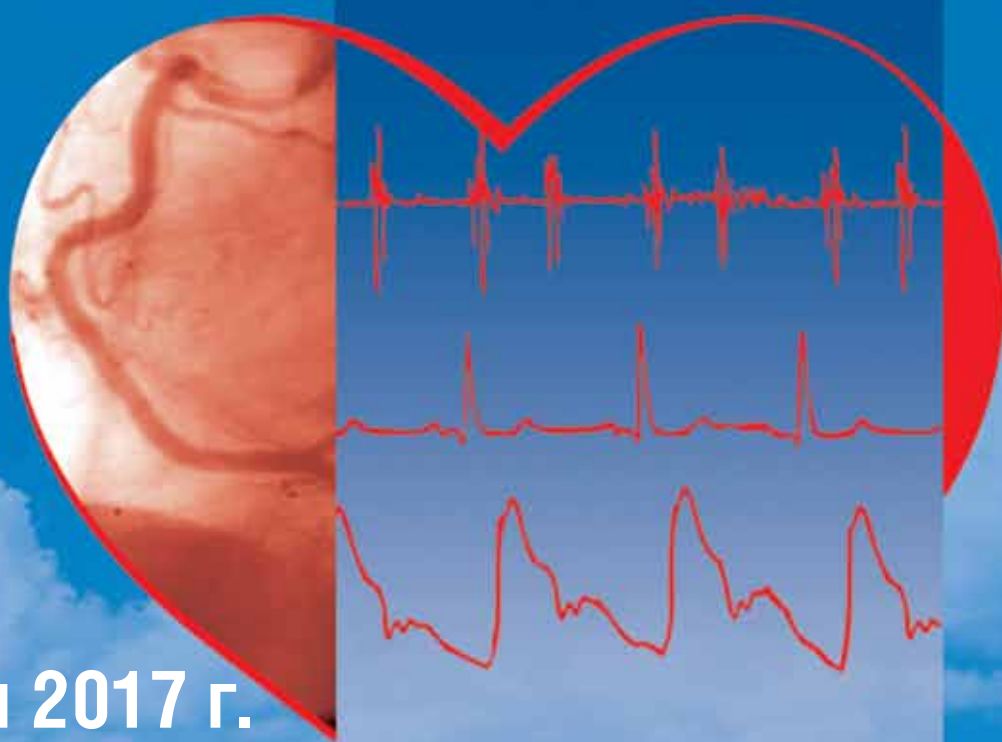
«Достижения современной кардиологии»

Всероссийская научно-практическая конференция
(57 ежегодная сессия РКНПК)

*Прием тезисов
до 15 апреля 2017 г.*

*на сайте
www.cardioweb.ru*

**31 мая-1 июня 2017 г.
г. Москва**



Абидова Д.Э., Мамутов Р.Ш., Уринов О.У., Бекбулатова И.Р.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА/ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЖЕНЩИН В ОДНОМ ИЗ РАЙОНОВ Г. ТАШКЕНТА (ФРАГМЕНТ РЕГИСТРА ОКС/ОИМ)

АО «Республиканский Специализированный Центр Кардиологии»,
г. Ташкент, Узбекистан

Abidova D.E., Mamutov R.Sh., Urinov O.U., Bekbulatova I.R.

FEATURES OF CURRENT ACUTE CORONARY OF A SYNDROME/ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AT THE WOMEN IN ONE OF AREAS OF CITY OF TASHKENT (fragment of the register ACS/AMI)

Republican Specialized Center of Cardiology,
Tashkent, Uzbekistan

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Вопросы женского здоровья в последние годы приобретают все большую актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее место в структуре смертности у женщин в разных странах. Часто риск развития ССЗ у женщин недооценивается, главным образом потому, что их первые проявления у женщин развиваются приблизительно на 10 лет позже, чем у мужчин. Однако данные Фремингемского исследования свидетельствуют о том что, несмотря на меньшую частоту ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, летальность у них выше, чем у мужчин.

Цель. Изучить особенности развития и течения острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда у женщин в различных возрастных группах в одном из районов г. Ташкента (по данным регистра).

Материал и методы. В исследование были включены 219 женщин, средний возраст которых = $59,48 \pm 7,51$ лет. Анализировались данные, полученные ретроспективно в когортном проспективном исследовании «Регистр острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда в одном из районов г. Ташкента» за 2009-2010 гг. Использовались популяционно-профилактические, статистические, математические методы исследования.

Результаты. Результаты нашего исследования показали, что бессимптомный дебют заболевания отмечался в 1 (0,7%) случае, изолированная боль в грудной клетке фиксировалась у 3 (2,1%) пациенток, сочетание этого симптома с одышкой встречалось у 7 (4,9%), со слабостью – у 20 (13,9%), а с холодным потом – у 1 (0,7%) больной. Наличие одышки в сочетании со слабостью регистрировалось у 10 (6,9%), а одышки с холодным потом – у 2 (1,4%) пациенток. Слабость как изолированный симптом встречалась у 2 (1,4%) больных. Болевой синдром, одышку, синкопе и холодный пот отмечала 1 (0,7%) женщина.

SUMMARY

Objective. The questions of female health last years get the increasing urgency cardiovascular disease occupy a leading place in structure смертности from the women in the different countries. Often risk of development cardiovascular disease at the women is underestimated, mainly because their first displays at the women develop approximately for 10 years later, than at the men. However given Fremingem of research testify to that that, despite of smaller frequency ишемической of coronary heart disease (CHD) at the women, mortality at them is higher, than at the men.

Aim. To study features of development and current acute coronary syndrome and acute myocardial infarction at the women in various age groups in one of areas of. Tashkents (on the data of the register).

Methods. 219 women, which average age = $59,48 \pm 7,51$ years were switched on in research. The data received in past research" The Register acute coronary syndrome and a acute myocardial infarction in one of areas of were analyzed. Tashkents " for 2009 - 2010 years. The preventive, statistical, mathematical methods of research were used.

Results. The results of our research have shown, that asymptomatic the debut of disease was marked in 1 (0,7%) case the isolated pain in thoracal to a crate was fixed at 3 (2,1%) пациенток, the combination of this symptom with dyspnea met at 7 (4,9%), weakness – at 20 (13,9%), and with cold then – at 1 (0,7%) patient. The presence dyspnea, in a combination to weakness was registered at 10 (6,9%), and dyspnea with cold then – at 2 (1,4%) patients. The weakness as the isolated symptom met at 2 (1,4%) patients. A combination of four symptoms: pain in a breast, dyspnea, weakness and cold sweat were registered at 16 (11,1%) patients. Pain, dyspnea, syncope and cold sweat marked 1 (0,7%) woman.

Выводы. Результаты нашего исследования показали, что по мере увеличения возраста у женщин наблюдается рост острых коронарных патологий. Наиболее часто ОКС/ОИМ развивается у женщин в возрастной группе 60-64 и 65-69 лет. Анализ по ФР в целом по группе показал, что наиболее распространенными из них были АГ и избыточная масса тела. У молодых женщин ведущими факторами риска оказались курение и ожирение. С возрастом увеличивается роль таких ФР, как АГ, сахарный диабет (СД) и гиперхолестеринемия. Продемонстрирована низкая приверженность к лечению и низкий уровень информированности в отношении острой коронарной патологии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, женщины, факторы риска

Conclusion. The results of our research have shown, that in process of increase of age at the women the growth acute coronary of pathologies is observed. Most often ACS/AMI develops at the women in age group 60-64 and 65-69 years. The analysis on risk factor (RF) as a whole on group has shown, that most widespread from them were AH and superfluous weight of a body. At the young women conducting risk factors have appeared smoking and obesity. With age the role such a RF, as AH, diabetes mellitus (DM) and hypercholesterolemia is increased. The low adherence to treatment and low level of knowledge is shown concerning acute coronary of a pathology.

Key words: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, woman, risk factors

Сведения об авторах:

Мамутов Рефат Шукриевич	д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний РСЦК, тел. +99871 237-31-57 e-mail: cardiocenter@mail.ru; The doctor of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan, Department of preventive maintenance
Уринов Ойбек	Младший научный сотрудник отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний РСЦК, тел. +99871 237-31-57, e-mail: oybek_use@mail.ru; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan, Department of preventive maintenance
Бекбулатова Индира Ренатовна	к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний РСЦК, тел. +99890 189-39-96 e-mail: indira-renata@mail.ru; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan, Department of preventive maintenance
Автор, ответственный за связь с редакцией: Абидова Дилором Эргашевна	к.м.н. отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний РСЦК, тел. +99890 187-25-75, e-mail: cardiocenter@mail.ru, 100052 г. Ташкент, Ул. Осиё, 4; The candidate of medical sciences. Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan, Department of preventive maintenance

✉ cardiocenter@mail.ru

✉ cardiocenter@mail.ru

Для цитирования: Абидова Д.Э., Мамутов Р.Ш., Уринов О.У. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда у женщин в одном из районов г. Ташкента (фрагмент регистра ОКС/ОИМ). Евразийский кардиологический журнал. 2017 Февр. 25; 1: 10-14

For citation: Abidova D.E., Mamutov R.Sh., Urinov O.U. et al. Features of current acute coronary of a syndrome/acute myocardial infarction at the women in one of areas of city of Tashkent (fragment of the register ACS/AMI). Eurasian heart journal. 2017 Feb 25; 1: 10-14 [in Russian]

Вопросы женского здоровья в последние годы приобретают все большую актуальность. Связано это с тем, что традиционно мужской образ жизни, сформированный тысячами, приобретает все большую распространенность в западном мире среди женщин, что соответственно приводит к росту основных болезней цивилизации у женщин, связанных с изменившимися реалиями. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее место в структуре смертности у женщин в разных странах. Часто риск развития ССЗ у женщин недооценивается, главным образом потому, что их первые проявления у женщин развиваются приблизительно на 10 лет позже, чем у мужчин. Однако данные Фремингемского исследования свидетельствуют о том что, несмотря на меньшую частоту ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, летальность у них выше, чем у мужчин [1].

ИБС длительное время считалась преимущественно мужским заболеванием. В последние годы определена ведущая роль ИБС среди причин смерти не только среди мужчин, но и у женщин [2, 3]. ИБС в списке причин смерти ответственна за 21% летальных исходов у мужчин и 23% – у женщин [4].

К настоящему моменту в западных странах отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, в том числе от ИБС, и четко прослеживается рост коронарной болезни сердца у женщин [5]. Характерной особенностью при этом является то, что лишь единичные исследования отражают ситуацию в женской популяции.

Согласно данным Global Burden of Disease, в 2004 году ССЗ привели к смерти более чем 32% женщин и 27% мужчин в мире. В Европе на долю ССЗ приходится 54% женских и 43% мужских смертей. ИБС – главная причина в структуре сердечно-сосудистой смертности [6].

Таким образом, несмотря на пристальное внимание кардиологов к проблеме ИБС и, в частности, к инфаркту миокарда (ИМ), тем не менее, у женщин остается много нерешенных вопросов, касающихся особенностей клинической картины заболевания как в разных возрастных группах, так и во влиянии изменений гормонального статуса и процессов воспаления, а также других клинико-лабораторных показателей на возникновение и течение ИМ, роли поведенческих механизмов и

их связи с развитием заболевания, что и определяет актуальность выбранной темы исследования.

Цель исследования. Изучить особенности развития и течения острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда у женщин в различных возрастных группах в одном из районов г. Ташкента (по данным регистра).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 219 женщин, средний возраст которых составил $59,48 \pm 7,51$ лет. Анализировались данные, полученные ретроспективно в когортном проспективном исследовании «Регистр острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда в одном из районов г. Ташкента» за 2009–2010 гг. В анализ включали: сигнальные листы службы «03», истории болезней и выписки из стационаров, амбулаторные карты из поликлиник, протоколы вскрытий, акты судебно-медицинской экспертизы, а также свидетельства о смерти из районного ЗАГСа лиц из числа постоянного населения одного из районов г. Ташкента. Верификация причин смерти осуществлялась по врачебным свидетельствам согласно МКБ-10.

Использовались популяционно-профилактические, статистические, математические методы исследования. Статистические расчеты проводились с подсчетом среднеарифметического значения, стандартной ошибки, моды, медианы. С целью определения достоверных различий качественных показателей использовались критерии χ^2 и Мак-Нимара.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения из числа включенных в исследование женщин (219) в стационар были госпитализированы 144 (65,7%), в том числе с диагнозом ОИМ 36 (16,4%) и с подозрением на ОКС – 108 (49,3%) женщин, в остальных 75 (34,2%) случаях отмечена смерть до прибытия в стационар.

Более детальный анализ установил следующее (рис. 1): из 36 женщин, госпитализированных с диагнозом ОИМ, в 23 (10,5%) случаях имел место ОИМ с зубцом Q и в 13 (5,9%) – ОИМ без зубца Q ($p < 0,05$). Из числа госпитализированных 108 женщин с подозрением на ОКС ST-элевация на ЭКГ регистрировалась в 9 (4,1%) случаях, у остальных 99 (45,2%) женщин регистрировался ОКС без подъема ST-сегмента ($p < 0,001$). Из 75 умерших догоспитально – наличие «определенного» ОИМ было установлено в 48 (21,9%) случаях, в оставшихся 27 – имел место «возможный» ОИМ ($\chi^2 = 2,460$; $p < 0,016$).

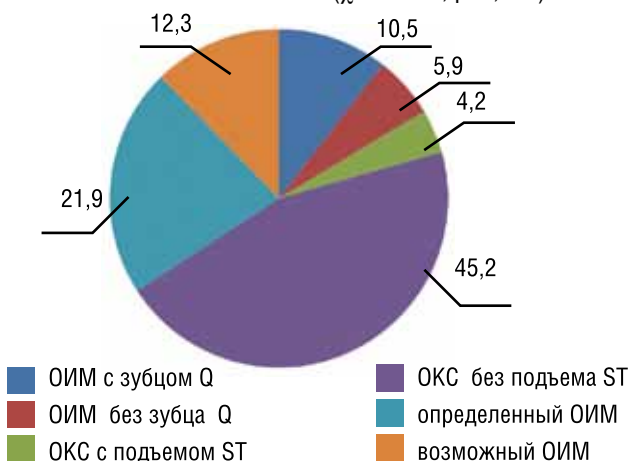


Рисунок 1. Встречаемость ОКС/ОИМ на догоспитальном этапе среди женщин (данные представлены в %)

Следующим фрагментом исследования явилось изучение распространенности ОКС/ОИМ у женщин в зависимости от возраста (рис. 2). В ходе исследования было установлено, что в категории моложе 39 лет острая коронарная патология регистрируется в 2,3% случаях. В последующем, по мере увеличения возраста у женщин, нарастала распространенность ОКС/ОИМ. Лишь с возраста 45–49 лет отмечается статистически значимый рост ОКС/ОИМ в каждом следующем пятилетии жизни: в 45–49 лет встречаемость ОКС/ОИМ оказалась в 3,8 раза больше, чем у женщин категории 40–44 лет, а в категории 50–59 лет – в 10,1 раз больше, чем у представительниц возраста до 39 лет. Пик регистрации ОКС/ОИМ пришелся на возраст 60–64 лет и 65–69 лет (27,4% и 27,4%, соответственно) (все $p < 0,05$) (рис. 2).

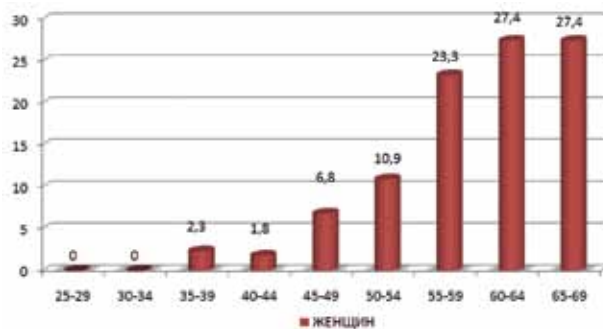


Рисунок 2. Распространенность ОКС/ОИМ среди женщин в зависимости от возраста (данные представлены в %)

Таким образом, данный фрагмент исследования подтверждает, что в нашей популяции отмечается аналогичная тенденция, как и в развитых странах мира: среди женской популяции по мере увеличения возраста наблюдается рост встречаемости острых коронарных патологий, при этом наибольшее количество случаев приходится на регистрацию ОКС без подъема ST-сегмента (45,2% случаев) и на возрастную категорию 60–69 лет (54,8% случаев).

На следующем этапе исследования нами анализировалась взаимосвязь распространенности ОКС/ОИМ с факторами риска (ФР). На современном этапе насчитывают более 250 факторов, которые связаны с развитием и прогрессированием ССЗ. Описаны особенности влияния ФР на мужскую и женскую популяцию. Так, у женщин более неблагоприятный вклад в развитие ССЗ вносит курение. Кроме того, инволютивные изменения в состоянии репродуктивной системы организма у женщин рассматриваются также как дополнительный ФР, в частности, раннее наступление менопаузы, хирургические вмешательства в гинекологической сфере и т.д. [4–5]. Наряду с этим у женщин по сравнению с мужчинами достоверно чаще отмечается сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), дисциркуляторная энцефалопатия, ожирение (с увеличением индекса массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²), выраженная гиперхолестеринемия [7–11].

При сборе анамнестических данных нами проводился сбор и анализ информации как о наличии тех или иных ФР, так и об информированности пациентов в отношении сердечно-сосудистой патологии. В этой связи было выявлено, что лишь 1/3 (37,4%) женщин имели представление о коронарных заболеваниях.

Анализ по ФР показал, что наиболее распространенными из них были АГ (89,0%) и избыточная масса тела (85,4%); реже отмечались СД – 41,1% и гиперхолестеринемия (ГХ) – 26,5%; курили на момент обследования 10,5%, при этом курение в прошлом отмечали 2,7% женщин. До поступления в стационар у 40,2% пациенток диагностирована ИБС (табл. 1).

При анализе распространенности ФР в различных возрастных группах (табл. 2) выявлено, что статистически значимо чаще курение у женщин отмечалось в возрасте до 39 лет в сравнении с возрастными группами 50-59 лет ($\chi^2=7.812$, $p<0,05$) и 60-69 лет ($\chi^2=9.798$, $p<0,02$). Однозначно объяснить меньшую приверженность к курению в более старших возрастных категориях нельзя, следует учитывать социальные, культурологические и агитационно-пропагандистские тенденции в обществе. С одной стороны можно отметить естественную убыль в более старших возрастах и в первую очередь – среди курильщиц. С другой стороны, молодые годы женщин, которые в настоящее время находятся в возрасте 35-49 лет, пришлось на период конца 80-х – начала 2000-х годов, когда общество гораздо более лояльно смотрело на женщину с сигаретой, а активная антитабачная пропаганда еще была в зачаточном состоянии. Нельзя также отрицать тот аспект, что часть женщин с течением времени могла расстаться с этой вредной привычкой.

Распространенность АГ во всех возрастных группах была достаточно высокой и статистически значимых различий по возрастным категориям не имела. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении ГХ и СД.

Избыточная масса тела и ожирение, как известно, уменьшают продолжительность жизни человека в среднем на 8-11 лет. В последние годы распространенность ожирения существенно увеличилась как в развитых, так и в развивающихся странах. В нашем исследовании показано, что в возрасте 40-49 лет все 100% женщин, включенных в исследование имели избыточную массу тела (индекс массы тела $>30\text{кг/м}^2$), но с увеличением возраста этот показатель имел недостоверную тенденцию к снижению (в возрасте 60-69 лет лишь 83,3% имели превышение показателя ИМТ свыше контрольных значений).

Таким образом, у молодых женщин ведущими факторами риска оказались курение и ожирение (80,0% и 100%, соответственно). С возрастом увеличивается роль таких ФР, как АГ, сахарный диабет (СД) и гиперхолестеринемии.

Анализ соотношения сроков госпитализации больных с момента начала болевого приступа показал, что только 11 (7,6%) женщин из всех госпитализированных больных поступили в первые 2 часа, из них лишь 2 (1,4%) были доставлены в стационар в течение «золотого» первого часа, когда можно добиться максимального эффекта антитромботической терапии (табл. 3).

Анализ частоты обращаемости в медицинскую службу от начала болевого синдрома показал, что в старших возрастных группах: 50-59 и 60-69 лет обращение женщин за медицинской помощью поступает в период 4-24 часа от начала приступа, среди них также высок процент женщин, поступивших поздно (более чем через сутки) (табл. 3). При этом в возрастной подгруппе 60-69 лет обращаемость женщин за медицинской помощью в первые 2 часа оказалась в 5,9 раза меньше, чем среди лиц 40-49 лет.

При анализе сроков госпитализации оказалось, что среднее время от момента появления первых клинических проявлений нестабильной стенокардии до госпитализации составило у молодых женщин, в среднем, $0,3\pm 0,4$ часа, у женщин среднего возраста – $52,28\pm 84,8$ часа, у женщин старшего возраста – $56,5\pm 96,4$ часа (достоверность между пациентками молодого и старшего возраста $p<0,05$).

Одним из важнейших клинических показателей при ОКС/ОИМ является характер ангинозных характеристик. Резуль-

Таблица 1. Основные факторы риска и данные анамнеза женщин, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с наличием признака (=219)	
	n	%
АГ	195	89,0
Гиперхолестеринемия	83	37,9
Курение в настоящее время	23	10,5
Избыточная масса тела/ожирение (индекс массы тела $>30\text{кг/м}^2$)	187	85,4
Сахарный диабет	90	41,1
ИБС в анамнезе	88	40,2
Всего:	219	100

Таблица 2. Распространенность сердечно-сосудистых факторов риска у женщин с ОКС/ОИМ в разных возрастных группах

Фактор риска	Возраст			
	до 39 лет (n=5)	40-49 лет (n=19)	50-59 лет (n=75)	60-69 лет (n=120)
Курение	4 (80,0%)	4 (21,0%)	6 (8%)*	9 (7,5%)**
АГ	4 (80,0%)	16 (84,2%)	70 (93,3%)	105 (87,5%)
Гиперхолестеринемия	-	8 (42,1%)	26 (34,7)	49 (40,8%)
СД 2 типа	1 (20%)	8 (42,1%)	27 (36,0%)	54 (45,0%)
Избыточная масса тела (Индекс Кетле $>25\text{кг/м}^2$)	-	19 (100%)	66 (88,0%)	100 (83,3%)

Примечание: * - $\chi^2=7,812$; $p < 0,05$, ** - $\chi^2=9.798$; $p < 0,02$

Таблица 3. Временные параметры догоспитального этапа у больных ОКС/ОИМ в одном из районов г.Ташкента

Возрастная группа	Время, прошедшее с момента появления ангинозной боли в груди до госпитализации				
	< 2 ч	< 3 ч	< 4 ч	4-24 ч	>24 ч
20-29 лет (n = -)	-	-	-	-	-
30-39 лет (n = -)	-	-	-	-	-
40-49 лет (n = 6)	33,3% (2)	16,7% (1)	-	33,3% (2)	16,7% (1)
50-59 лет (n = 49)	8,2% (4)	10,2% (5)	8,2% (4)	32,6% (16)	40,8% (20)
60-69 лет (n = 89)	5,6% (5)	10,1% (9)	5,6% (5)	33,7% (30)	44,9% (40)
20-69 лет (n = 144)	7,6% (11)	10,4% (15)	6,3% (9)	33,3% (48)	42,4% (61)

таты нашего исследования показали, что бессимптомный дебют заболевания отмечался в 1 (0,7%) случае, изолированная боль в грудной клетке фиксировалась у 3 (2,1%) пациенток, сочетание этого симптома с одышкой встречалось у 7 (4,9%), со слабостью – у 20 (13,9%), а с холодным потом – у 1 (0,7%) больной. Наличие одышки как эквивалента ангинозного приступа в сочетании со слабостью регистрировалось у 10 (6,9%), а одышки с холодным потом – у 2 (1,4%) пациенток. Слабость как изолированный симптом встречалась у 2 (1,4%) больных. Трехкомпонентный симптомокомплекс – боль в грудной клетке, одышку и слабость – отметили 56 (38,9%) пациенток; сочетание боли в грудной клетке, одышки, холодного пота отмечено у 4 (2,8%); боли в груди, слабости и холодного пота – у 20 (13,9%); одышки, слабости и холодного пота – у 1 (0,7%) пациентки. Сочетание четырех симптомов: боль в груди, одышка, слабость и холодный пот регистрировались у 16 (11,1%) пациенток. Болевой синдром, одышку, синкопе и холодный пот отмечала 1 (0,7%) женщина.

ВЫВОДЫ

1. Результаты показали, что по мере увеличения возраста у женщин наблюдается рост встречаемости острых коронарных патологий, при этом наибольшее количество случаев приходится на регистрацию ОКС без подъема ST-сегмента (45,2% случаев) и на возрастную категорию 60-69 лет (54,8% случаев).
2. Наиболее часто ОКС/ОИМ развивается у женщин в возрастной группе 60-64 и 65-69 лет (27,4% и 27,4%, соответственно). Анализ по ФР в целом по группе показал, что наиболее распространенными из них были АГ и избыточная масса тела (около 2/3 случаев); реже отмечались СД (менее половины) и гиперхолестеринемия (ГХ) – каждая четвертая женщина и курение (в каждом десятом случае). Однако у молодых женщин ведущими факторами риска оказались курение и ожирение (80,0% и 100%, соответственно). С возрастом увеличивается роль таких ФР как АГ, сахарный диабет (СД) и гиперхолестеринемия.
3. Обращаемость за медицинской помощью в целом по группе демонстрирует низкую приверженность к лечению и низкий уровень информированности в отношении острой коронарной патологии, особенно в старших возрастных категориях, чем, вероятно, обусловлен высокий процент поздно поступивших больных – 42,4% женщин. При этом в возрастной подгруппе 60-69 лет обращаемость женщин за медицинской помощью в первые 2 часа в 5,9 раза меньше, чем среди лиц 40-49 лет.
4. Наиболее часто встречающийся при острой коронарной патологии симптомокомплекс, регистрируемый у женщин, включал 3 компонента (боль в грудной клетке, одышка, слабость) и регистрировался почти у 40% пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котова Д.П., Стародубова А.В. Особенности возрастных изменений артерий у женщин с ожирением «Лечебное дело» 4. 2010 ст. 82-87. / Kotova D.P., Starodubova A.V. Osobennosti vozrastnyh izmenenij arterij u zhenshhin s ozhireniem « Lechebnoe delo» 4. 2010 st. 82-87. [in Russian]
2. Карпов Р.С. Диагностика и лечение ишемической бо-

лезни сердца у женщин / Р.С. Карпов, В.Ф. Мордовин. - Томск., 2002. – 196 с. / Karpov R.S. Diagnostika i lechenie ishemichejskoj bolezni serdca u zhenshhin / R.S. Karpov, V.F. Mordovin. - Tomsk., 2002. – 196 s. [in Russian]

3. Шальнова А.С. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы «Оскар». / А.С. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - №3. – С. 4-9. / Shal'nova A.S. Harakteristika pacientov vysokogo riska. Rezul'taty jepidemiologicheskoi chasti nauchno-obrazovatel'noj programmy «Oskar». / A.S. Shal'nova // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. - 2005. - №3. – S. 4-9. [in Russian]
4. Bello N. Epidemiology of coronary heart disease in women. / N. Bello, L. Mosca // Prog. Cardi-ovasc. Dis. - 2004. - Vol. 46. - P. 287-295.
5. Comparison of baseline characteristics, clinical features, angiographic results, and early outcomes in men vs women with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention / C.I. Cheng [et al.] // Chest. - 2004. – Vol. 126, №1. - P. 47-53
6. Лошакова О. Д. «Клинико-диагностические особенности, факторы риска, качество жизни и прогноз у женщин с ишемической болезнью сердца и различных состоянием коронарных артерий» Автореферат с. т 4-6 ст. Рязань, 2012. / Loshakova O. D. «Kliniko-diagnosticheskie osobennosti, faktory riska, kachestvo zhizni i prognoz u zhenshhin s ishemichejskoj bolezni'ju serdca i razlichnyh sostojaniem koronarnykh arterij» Avtoreferat s. t 4-6 st. Rjazan', 2012. [in Russian]
7. Sluman MA, Verhaar MC, van der Wall EE, Westerveld HE. Women and cardiovascular disease. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150 (37):2018–2022.
8. Trappolini M, Chillotti FM, Rinaldi R et al. Sex differences in incidence of mortality after acute myocardial infarction. Ital Heart J Suppl. 2002;3 (7):759–766.
9. Lincoff AM, Califf RM, Ellis SG et al. Thrombolytic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap? Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. J Am Coll Cardiol. 1993; 22 (7):1780–1787.
10. Tillmanns H, Waas W, Voss R et al. Gender differences in the outcome of cardiac interventions. Herz. 2005;30 (5):375–389.
11. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 1997;30(1):141- 148.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Европейское общество по артериальной гипертонии
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ

XIII Всероссийский конгресс «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ»

*E-mail: rsh@gipertonik.ru
www.gipertonik.ru*

22-24 марта 2017 года
г. Уфа



ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА КОРОНАРНОГО ПРОВОДНИКА ПРИ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ АНТЕГРАДНЫМ ДОСТУПОМ

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
г. Минск, Беларусь

Stelmashok V.I., Polonetsky O.L., Strygo N.P., Zatsepin A.O., Mrochek A.G.

HOW TO SELECT CORONARY WIRE FOR ANTEGRADE RECANALIZATION OF CHRONIC TOTAL OCCLUSIONS

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology,
Minsk, Belarus

РЕЗЮМЕ

Цель. Определить принципы выбора коронарного проводника при реканализации хронических окклюзионных поражений коронарных артерий антеградным доступом.

Материал и методы. За период времени с 2009 по 2013 годы была предпринята попытка реканализации хронических окклюзионных поражений коронарных артерий антеградным доступом у 217 пациентов. В зависимости от успеха проведения коронарного проводника сквозь толщу окклюзии пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – успешная реканализация проводником (n=164), группа 2 (n=53) – неуспешное проведение коронарного проводника.

Результаты. В группе 2 наблюдалась более частая локализация окклюзионного поражения в бассейне правой коронарной артерии ($p < 0,05$ по сравнению с группой 1), наличие плоской формы культи окклюзии, выше частота отхождения боковых ветвей в зоне проксимальной капсулы, а также большая протяженность зоны окклюзии ($p < 0,001$ по сравнению с группой 1). Процедура реканализации в 47% случаев начиналась с попытки проведения мягкого проводника с полимерным покрытием и с зауженным кончиком, что успешно удалось выполнить у 49,02% пациентов. Использование в качестве первого выбора коронарного проводника средней жесткости без зауженного кончика ассоциировалось с неуспехом проводниковой реканализации ($p = 0,0440$ при межгрупповом сравнении). При невозможности проведения сквозь толщу окклюзии используемого в качестве первого выбора мягкого проводника с полимерным покрытием и с зауженным кончиком, его замена на проводник средней жесткости без зауженного кончика позволила дополнительно успешно выполнить реканализацию у 36,67% пациентов. В случае неэффективности данной стратегии использование в качестве третьего выбора жесткого проводника с полимерным покрытием и с зауженным кончиком позволило дополнительно достигнуть успеха в 60% случаев. Замена используемого в качестве первого выбора мягкого проводника с полимерным покрытием и с зауженным кончиком на жесткий

SUMMARY

Aim. To define principles of coronary wire choice during coronary artery chronic total occlusion (CTO) recanalization by antegrade approach.

Material and methods. From 2009 to 2013 the attempt of coronary artery CTO recanalization by antegrade approach was undertaken for 217 patients. Depending on success of CTO crossing by coronary wire patients were divided into 2 groups: group 1 (n=164) – successful wire crossing, group 2 (n=53) – unsuccessful attempt of CTO recanalization by coronary wire.

Results. In the group 2 there were more frequent CTO localization in the right coronary artery ($p < 0,05$ as compared to group 1), presence of blunt stump, higher frequency of side branches in the zone of proximal CTO cup, and large CTO length ($p < 0,001$ as compared to group 1). CTO recanalization in 47% cases begun from soft wire with polymeric coating and tapered tip, successful recanalization by these wire type was achieved in 49,02% patients. Using non-tapered tip intermediate stiffness wire as the first choice wire was associated with the failure of recanalization ($p = 0,0440$ in intergroup comparison). At impossibility of CTO recanalization by soft wire with polymeric coating and tapered tip used as a first choice, its replacement on non-tapered tip intermediate stiffness wire allowed to achieve successful recanalization in 36,67% patients. In the cases of this strategy ineffectiveness using stiff wire with polymeric coating and tapered tip as a third choice allowed additionally to attain successful recanalization in 60% cases. Replacement of the soft wire with polymeric coating and tapered tip on stiff wire with polymeric coating and tapered tip, executable at presence of meaningful rigidity in the proximal CTO cup zone associated with the achievement the successful recanalization in 60% cases.

Conclusion. On the basis of the obtained data it was created the conception of step-up wire stiffness increase during the CTO recanalization by antegrade approach.

Key words: chronic total occlusions, coronary arteries, antegrade approach, coronary wire.

проводник с полимерным покрытием и с заууженным кончиком, выполняемая при наличии выраженной ригидности в зоне проксимальной капсулы окклюзии, ассоциировалась с достижением успеха проводниковой реканализации в 60% случаев.

Заключение. На основании полученных данных предложена концепция увеличения жесткости используемого коронарного проводника в ходе проведения реканализации хронической тотальной окклюзии коронарной артерии антеградным доступом.

Ключевые слова: хронические тотальные окклюзии, коронарные артерии, антеградный доступ, коронарный проводник.

Сведения об авторах:

Полонецкий Олег Леонидович	РНПЦ «Кардиология», заведующий рентгеноперационной, кандидат медицинских наук, polonetsky@yandex.ru, тел.+375296857004, 220036, ул. Р. Люксембург, 110, г. Минск, Беларусь; Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Head of the catheterization laboratory, PhD, 220036, Belarus, Minsk, Rosa Luxemburg str., 110
Стриго Николай Петрович	РНПЦ «Кардиология», врач-рентгенэндоваскулярный хирург рентгеноперационной, strygo@tut.by, тел.+375296383058, 220036, ул. Р. Люксембург, 110, Минск, Беларусь; Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, X-ray vascular surgeon, 220036, Belarus, Minsk, Rosa Luxemburg str., 110
Зацепин Андрей Олегович	РНПЦ «Кардиология», врач-рентгенэндоваскулярный хирург рентгеноперационной, andzatsepin@yahoo.com. тел.+375296389332, 220036, ул. Р. Люксембург, 110, г. Минск, Беларусь; Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, X-ray vascular surgeon, 220036, Belarus, Minsk, Rosa Luxemburg str., 110
Мрочек Александр Геннадьевич	РНПЦ «Кардиология», директор Центра, Академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, a.mrochek@mail.by, тел.+375172073762, 220036, ул. Р. Люксембург, 110, г. Минск, Беларусь; Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Director of Center, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, DM, Professor, 220036, Belarus, Minsk, Rosa Luxemburg str., 110
Автор, ответственный за связь с редакцией: Стельмашок Валерий Иванович	РНПЦ «Кардиология», заведующий лабораторией неотложной и интервенционной кардиологии, кандидат медицинских наук, stelval@yandex.ru, тел +375293495774, 220036, ул. Р. Люксембург, 110, г. Минск, Беларусь; Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Head of the Laboratory of emergency and interventional cardiology, PhD, 220036, Belarus, Minsk, Rosa Luxemburg str., 110

✉ stelval@yandex.ru

✉ stelval@yandex.ru

Для цитирования: Стельмашок В.И., Полонецкий О.Л., Стриго Н.П. и соавт. Принципы выбора коронарного проводника при реканализации хронических окклюзионных поражений коронарных артерий антеградным доступом. Евразийский кардиологический журнал. 2017 Февр. 25; 1: 16-23

For citation: Stelmashok V.I., Polonetsky O.L., Strygo N.P. et al. How to select coronary wire for antegrade recanalization of chronic total occlusions. Eurasian heart journal. 2017 Feb 25; 1: 16-23 [in Russian]

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема восстановления кровотока в хронически окклюзированных коронарных артериях в настоящее время продолжает оставаться актуальной проблемой современной кардиологии [1-2].

Чрескожные коронарные вмешательства (далее – ЧКВ) рассматриваются в качестве одного из основных методов лечения пациентов с хроническими тотальными окклюзиями коронарных артерий (далее – ХТО) [3-4]. Как показано в ряде независимых исследований [5-6], успешная реканализация ХТО позволяет улучшить как качество жизни, так и прогноз у данной группы пациентов.

Широко распространено мнение [7], что начинать процедуру реканализации ХТО в большинстве случаев следует антеградным доступом, предполагающим проведение рабочего инструментария (коронарного проводника, баллона/микрочкэттера) от проксимальной капсулы окклюзии сквозь толщу окклюзионной ткани в просвет сосуда дистальнее зоны окклюзии. Ряд современных технических приемов, такие как увеличение жесткости каждого вновь используемого проводника (wire escalation approach), замена избранного проводника на другой проводник то с большей, то с меньшей жесткостью (step up – step down approach), а также диссекционные (re-entry) методы позволяют повысить успех реканализации ХТО антеградным доступом [7-8].

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Группа 1 (n=164)	Группа 2 (n=53)
Мужской пол, n (%)	141 (85,98)	48 (90,57)
Возраст (лет), М±σ	56,93±9,17	57,43±7,74
Индекс массы тела, М±σ	29,57±3,97	29,76±2,85
Текущие курильщики, n (%)	49 (29,88)	16 (30,19)
Ранее курившие, n (%)	38 (23,17)	15 (28,30)
Сахарный диабет, n (%)	25 (15,24)	4 (7,55)
Артериальная гипертензия, n (%)	148 (90,24)	44 (83,02)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	122 (74,39)	45 (84,91)
Стабильная стенокардия, n (%)	158 (96,34)	52 (98,11)
Функциональный класс стенокардии, Ме (Q1; Q3)	3,0 (2,0;3,0)	3,0 (2,0;3,0)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	30 (18,29)	14 (26,42)
Попытка ЧКВ ХТО в анамнезе, n (%)	13 (7,93)	3 (5,66)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	11 (6,71)	8 (15,09)
Многососудистый характер поражения коронарных артерий, n (%)	49 (29,88)	15 (28,30)

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХТО – хроническая тотальная окклюзия

Таблица 2. Характеристика окклюзионных поражений

Показатель	Группа 1 (n=164)	Группа 2 (n=53)
Локализация ХТО:		
ПМЖВ, n (%)	71 (43,29)	10 (18,87)**
ОВ, n (%)	31 (18,90)	13 (24,53)
ПКА, n (%)	61 (37,20)	30 (56,60)*
Венозный шунт, n (%)	1 (0,61)	0 (0)
Внутристентовая окклюзия, n (%)	4 (2,44)	3 (5,66)
Функциональные ХТО, n (%)	32 (19,51)	8 (15,09)
Предполагаемый возраст ХТО (месяцев), Ме (Q1; Q3)	9,0 (5,0; 15,5)	14,0 (8,0; 32,0)
Возраст ХТО:		
Ангиографически подтвержденный, n (%)	33 (20,12)	14 (26,42)
Клинически подтвержденный, n (%)	75 (45,73)	23 (43,40)
Неопределенный, n (%)	56 (34,15)	16 (30,18)
Морфология культи ХТО:		
Зауженная центральная, n (%)	98 (59,76)	12 (22,64)**
Зауженная эксцентричная, n (%)	14 (8,54)	2 (3,77)
Плоская форма, n (%)	52 (31,71)	39 (73,58)**
Наличие боковых ветвей в зоне проксимальной капсулы ХТО, n (%)	106 (64,63)	44 (83,02)*
Количество боковых ветвей в зоне проксимальной капсулы ХТО, Ме (Q1; Q3)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)**
Наличие боковых ветвей толще ХТО, n (%)	12 (7,32)	2 (3,77)
Наличие бифуркации в зоне окончания ХТО, n (%)	63 (38,41)	27 (50,94)
Окклюзия от устья, n (%)	1 (0,61)	1 (1,89)
Протяженность ХТО (мм), Ме (Q1; Q3)	9,8 (6,2; 16,3)	19,0 (12,5; 29,6)**
Извитость сосуда проксимальнее ХТО ≥90°, n (%)	5 (3,05)	2 (3,77)
Извитость сосуда в зоне ХТО ≥90°, n (%)	6 (3,66)	5 (9,43)
Характеристика коллатерального кровотока:		
Ипсилатеральное (омокоронарное) заполнение, n (%)	31 (18,90)	15 (28,30)
Контрлатеральное заполнение, n (%)	50 (30,49)	17 (32,08)
Ипсилатеральное+контрлатеральное заполнение, n (%)	81 (49,39)	21 (39,62)
Коллатеральный кровоток по Rentrop, Ме (Q1; Q3)	3,0 (3,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)
Наличие мостовидных коллатералей, n (%)	56 (34,15)	11 (20,75)
Наличие кальциноза проксимальнее зоны ХТО, n (%)	26 (15,85)	6 (11,32)
Наличие кальциноза в зоне ХТО, n (%)	37 (22,56)	11 (20,75)
Наличие кальциноза дистальнее зоны ХТО, n (%)	17 (10,37)	6 (11,32)
Предполагаемый уровень сложности реканализации ХТО [14], Ме (Q1; Q3)	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)**
Предполагаемая степень сложности прохождения ХТО коронарным проводником (по шкале J-СТО) [15], Ме (Q1; Q3)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)**

Примечание: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии, ПКА – правая коронарная артерия, ХТО – хроническая тотальная окклюзия. Здесь и далее: * - p<0,05, ** - p<0,01.

Реканализация ХТО коронарным проводником нами расценивалась как успешная (далее – успешная ПР) при наличии убедительных признаков нахождения дистальной части проводника в истинном просвете сосуда дистальнее зоны окклюзии. В тех случаях, когда дистальная порция проводника попадала в субинтимальное пространство, и многочисленные повторные попытки прохождения сквозь толщу окклюзионной ткани при помощи вышеописанных методик оказались безуспешными, процедура реканализации прекращалась. В данном случае попытка реканализации хронического окклюзионного поражения коронарной артерии проводником нами расценивалась как неуспешная (далее – неуспешная ПР).

После проведения успешной реканализации ХТО проводником выполнялась эндоваскулярная баллонная дилатация и стентирование пораженной коронарной артерии по стандартным методикам.

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.5). Для подтверждения гипотезы о наличии различий между 2 независимыми выборками использовался двухвыборочный тест Стьюдента (при нормальном распределении величин) либо тест Манна-Уитни в случае несоответствия распределения изучаемых величин нормальному закону.

При анализе качественных признаков на первом этапе статистической обработки изучаемые данные объединялись в таблицы сопряженности (кросстабуляции) размером 2×2, после чего рассчитывался двухсторонний вариант точного критерия Фишера. В случаях множественного сравнения использовалась поправка Бонферрони.

Нормально распределяющиеся количественные показатели представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Непараметрические количественные величины, а также порядковые величины, представлены как медиана, верхняя граница первого квартиля выборки, верхняя граница третьего квартиля выборки ($Me (Q1; Q3)$). При описании качественных величин приведены их абсолютные значения, а также указаны доли в процентах ($n (\%)$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 217 включенных в исследование пациентов успешная ПР была выполнена у 164 лиц (75,57% от общего количества). В соответствии с вышеуказанным, включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы: группа успешной ПР ($n=164$) – успешное проведение коронарного проводника, группа 2 ($n=53$) – неуспешное проведение коронарного проводника. Основные клинические характеристики пациентов обеих групп приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, вышеуказанные группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Следует отметить среди пациентов обеих групп доминирование курящих/ранее куривших лиц, а также наличие в анамнезе артериальной гипертензии и перенесенного инфаркта миокарда.

Рентгенанатомические особенности окклюзионного поражения, характеристика коллатерального кровотока, а также предполагаемая сложность окклюзионного поражения для проведения ПР, указаны в таблице 2.

Таблица 3. Проводниковая реканализация хронического окклюзионного поражения антеградным доступом

Показатель	Группа 1 ($n=164$)	Группа 2 ($n=53$)
Билатеральное контрастирование, $n (\%)$	84 (51,22)	28 (52,83)
Проводники, которыми выполнялись попытки выполнения антеградной реканализации:		
Мягкие проводники без зауженного кончика, $n (\%)$ - использование в качестве 1-го выбора, $n (\%)$	23 (9,71) 20 (12,20)	7 (6,48) 4 (7,54)
Мягкие проводники с полимерным покрытием, с зауженным кончиком, $n (\%)$ - использование в качестве 1-го выбора, $n (\%)$	85 (35,86) 80 (48,78)	23 (21,30)** 22 (41,51)
Средней жесткости проводники без зауженного кончика, $n (\%)$ - использование в качестве 1-го выбора, $n (\%)$	61 (25,74) 35 (21,34)	37 (34,26) 19 (35,85)*
Средней жесткости проводники с полимерным покрытием, с зауженным кончиком, $n (\%)$ - использование в качестве 1-го выбора, $n (\%)$	5 (2,11) 3 (1,83)	0 (0) 0 (0)
Жесткие проводники без зауженного кончика, $n (\%)$ - использование в качестве 1-го выбора, $n (\%)$	38 (16,03) 24 (14,63)	23 (21,30) 7 (13,21)
Жесткие проводники с полимерным покрытием, с зауженным кончиком, $n (\%)$ - использование в качестве 1-го выбора, $n (\%)$	25 (10,55) 2 (1,22)	18 (16,66) 1 (1,89)
Использование нетипированных проводников, $n (\%)$	12 (7,32)	10 (18,87)*
Наличие поддержки и ужесточения проводника, $n (\%)$	54 (32,93)	33 (62,26)**
Наиболее частое сочетание (в случае последовательного использования нескольких проводников в процессе реканализации):		
Мягкий проводник с полимерным покрытием, с зауженным кончиком, замена на средней жесткости проводник без зауженного кончика, $n (\%)$	11 (6,71)	8 (15,09)
Мягкий проводник с полимерным покрытием, с зауженным кончиком, замена на жесткий проводник без зауженного кончика, $n (\%)$	4 (2,44)	2 (3,77)
Мягкий проводник с полимерным покрытием, с зауженным кончиком, замена на жесткий проводник с полимерным покрытием, с зауженным кончиком, $n (\%)$	6 (3,66)	3 (5,66)
Мягкий проводник с полимерным покрытием, с зауженным кончиком, замена на средней жесткости проводник без зауженного кончика, замена на жесткий проводник с полимерным покрытием, с зауженным кончиком, $n (\%)$	6 (3,66)	4 (7,55)
Среднее количество проводников, используемых для выполнения антеградной реканализации, $M \pm \sigma$	1,45±0,71	2,04±0,83**

Как видно из таблицы 2, успешная ПР наиболее часто осуществлялась при локализации хронического окклюзионного поражения в бассейне ПМЖВ (в 43,29% случаев, $p=0,0017$ при межгрупповом сравнении), тогда для неуспешных случаев ПР характерной являлась локализация окклюзионного поражения в бассейне ПКА (в 56,6% случаев, $p=0,0162$ при межгрупповом сравнении). Полученные нами результаты согласуются с данными другого независимого исследования [16], в котором показано, что успешная реканализация ХТО, локализуемого в бассейне ПКА, в большинстве случаев была выполнена путем применения сложных диссекционных методик (в 68,8% случаев vs в 15,9% случаев при локализации поражения в бассейне ПМЖВ). Необходимо также отметить, что локализация окклюзионного поражения в бассейне ОВ в нашем исследовании не ассоциировалась с неуспехом ПР ($p>0,05$ при межгрупповом сравнении).

Изучение рентгенморфологии окклюзионного поражения показало, что в группе 2 характерным являлось наличие следующих особенностей: преобладание плоской формы культи окклюзии у большинства пациентов (73,58% в группе 2 и 31,71% в группе 1, $p<0,001$), большая частота отхождения боковых ветвей в зоне проксимальной капсулы (83,02% в группе 2 и 64,63% в группе 1, $p=0,0160$), большее количество боковых ветвей, отходящих в зоне проксимальной капсулы окклюзии (1,0 (1,0; 2,0) в группе 2 и 1,0 (0; 1,0) в группе 1, $p=0,0021$), а также большая протяженность зоны окклюзии (19,0 (12,5; 29,6) в группе 2 и 9,8 (6,2; 16,3) в группе 1, $p<0,001$). Следует отметить, что вследствие данных рентгенанатомических особенностей, в группе 2 достоверно был выше предполагаемый уровень сложности реканализации окклюзии (3,0 (3,0; 3,0) vs 2,0 (2,0; 3,0) в группе 1, $p<0,001$), а также рассчитываемая по шкале J-СТО предполагаемая степень сложности прохождения хронической окклюзии коронарным проводником (1,0 (1,0; 2,0) vs 1,0 (0; 1,0) в группе 1, $p<0,001$). Достоверного различия между показателями, описывающими состояние коллатерального кровотока, между пациентами обеих групп выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, следует полагать, что наличие более сложной рентгенморфологии окклюзионного поражения, наблюдаемое в группе 2, во многом предопределило неуспех последующей процедуры ПР.

У большинства включенных в исследование пациентов ($n=121$, 55,76% от общего количества) процедура ПР выполнялась с использованием одного коронарного проводника, тогда как у остальных лиц в процессе ПР применялось от 2 до 5 коронарных проводников. В случаях, когда использовалось 2 и более коронарных проводника ($n=96$, 44,24% от общего количества), наиболее часто нами применялся *wire escalation approach* ($n=82$, 85,42% от числа пациентов, у которых использовалось 2 и более коронарных проводника). Данный прием позволил успешно провести коронарный проводник через зону ХТО у 42 пациентов (в 51,22% случаев). У 14 включенных в исследование лиц реканализация выполнялась по принципу *step up – step down approach*, что позволило достигнуть успеха ПР у 9 пациентов (в 64,29% случаев).

Ниже в таблице 3 приведена детальная характеристика процедурных аспектов ПР у пациентов обеих групп.

При анализе используемых коронарных проводников обращает на себя внимание более высокая частота применения мягких проводников с полимерным покрытием и с заузненным кончиком в группе успешной ПР (в 35,86% в группе 1 и в 21,30% в группе 2, $p=0,0084$). Напротив, неуспех ПР ассоциировался с применением в качестве первого выбора коронарных прово-

дников средней жесткости, без заузненного кончика (в 21,34% в группе 1 и в 35,85% в группе 2, $p=0,0440$), а также с использованием нетипированных коронарных проводников – изделий, у которых не определено количественное значение жесткости дистальной части ($p=0,0325$ при межгрупповом сравнении).

В нашем исследовании было установлено, что в группе неуспешной ПР наблюдалась более высокая частота выполнения поддержки и ужесточения коронарного проводника при помощи коронарных баллонных катетеров и/или специализированных микрокатетеров (в 32,93% в группе 1 и в 62,26% в группе 2, $p=0,0002$). Данный факт может быть объяснен более сложной морфологией ХТО коронарных артерий в группе 2 (см. таблицу 2), что также подтверждается потребностью в использовании большего числа коронарных проводников в процессе выполнения реканализации окклюзионного поражения ($1,45\pm 0,71$ в группе 1 и $2,04\pm 0,83$ в группе 2, $p<0,001$).

Анализ характеристик коронарных проводников, которыми удалось успешно выполнить ПР (рис. 1), свидетельствует о том, что наиболее часто успешно провести сквозь толщу окклюзионной ткани удавалось мягкие проводники с полимерным покрытием и с заузненным кончиком (в 33,54% случаев). Следует отметить, что в нашем исследовании отдавалось предпочтение использованию вышеобозначенных коронарных проводников в качестве проводников первого выбора – в 47 % случаев ($n=102$); при этом у 50 пациентов из данного числа (в 49,02 %) процедура ПР была успешно выполнена вышеуказанными проводниками.



Рисунок 1. Коронарные проводники, которыми была успешно выполнена реканализация ХТО антеградным доступом

Сопоставление полученных нами данных с результатами других независимых исследований [11, 17] свидетельствует об аналогичных полученных результатах. Maeremans et al. [10] показали, что применение коронарных проводников Fielder XT/Fielder FC в качестве проводников первого выбора позволяет выполнить успешную реканализацию ХТО в 43% случаев, в том числе в 57% в течение первых 30 минут с момента начала выполнения процедуры реканализации. В другом исследовании, выполненном Fujino et al. [17], успех ПР мягкими коронарными проводниками с заузненным кончиком (Fielder XT/XT-R) был достигнут у 37% пациентов.

Что же касается 52 лиц, у которых используемые в качестве первого выбора мягкие проводники с полимерным покрытием и заузненным кончиком не позволили успешно выполнить ПР, в данных случаях осуществлялась замена первоначально избранного коронарного проводника на проводник другого типа. В большинстве вышеописанных ситуаций в качестве проводника второго выбора использовался проводник средней жесткости без заузненного кончика ($n=30$). Данная стратегия позволила повысить успех выполнения ПР, который был достигнут у 11 из 30 пациентов (в 36,67% случаев), что полностью согласуется с результатами работы [11], в которой показано, что аналогичный подход позволяет дополнительно

выполнить реканализацию у 37% лиц.

Сопоставление пациентов, у которых ПР была проведена используемым в качестве первого выбора мягким проводником с полимерным покрытием и лиц, у которых последовала замена вышеназванного проводника первого выбора на проводник средней жесткости без зауженного кончика, свидетельствует о изначально более сложной рентгенморфологии ХТО у пациентов, у которых потребовалось использовать 2-й проводник для выполнения реканализации окклюзионного поражения. Это подтверждается наличием большей протяженности окклюзии (18,0 (13,3; 28,6) мм vs 7,0 (5,0; 18,0) мм, $p < 0,001$), большей частоты встречаемости плоской формы (80,00% vs 25,49%, $p < 0,001$), большей частоты отхождения боковых ветвей в зоне проксимальной капсулы окклюзии (80,00% vs 60,78%, $p = 0,0292$), наличием кальциноза в зоне окклюзии (53,33% vs 21,57%, $p = 0,0132$), а также наличием кальциноза дистальнее зоны окклюзии (33,33% vs 11,76%, $p = 0,0474$).

Важно подчеркнуть, что при невозможности выполнения ПР проводником средней жесткости без зауженного кончика его последующая замена на жесткий проводник с полимерным покрытием и с зауженным кончиком дополнительно повышает частоту успеха ПР: так, из 10 пациентов, у которых использовалась данная стратегия, успех ПР был достигнут у 6 лиц (в 60% случаев). Следует отметить, что между данной когортой пациентов и лицами, у которых использовалась замена мягкого проводника с полимерным покрытием и зауженным кончиком на проводник средней жесткости без зауженного кончика, не наблюдалось достоверных различий по показателям, характеризующим рентгенморфологию окклюзионного поражения ($p > 0,05$ во всех случаях).

У 10 пациентов после неуспешной ПР используемыми в качестве первого выбора мягкими проводниками с полимерным покрытием и зауженным кончиком, нами была выполнена замена первоначально применявшегося проводника на жесткий проводник с полимерным покрытием и с зауженным кончиком. Основанием для принятия такого решения являлась мануально ощущаемая оператором выраженная ригидность (сопротивляемость) ХТО в зоне проксимальной капсулы, по причине которой отсутствовала какая-либо возможность внедрения в толщу проксимальной капсулы окклюзии используемого в качестве первого выбора коронарного проводника.

В нашем исследовании вышеописанная стратегия замены первоначально применявшегося мягкого проводниками с полимерным покрытием и зауженным кончиком на жесткий проводник с полимерным покрытием и с зауженным кончиком повысила успех реканализации ХТО, который был достигнут у 6 из 10 пациентов (в 60% случаев). Эти данные согласуются с результатами других независимых исследований [18-19], в которых была показана эффективность использования жестких коронарных проводников с зауженным кончиком для реканализации ХТО. Важно отметить, что у указанных лиц основные рентгенморфологические характеристики окклюзионной ткани (протяженность окклюзии, наличие плоской формы культи, наличие боковых ветвей в зоне проксимальной капсулы, кальциноз в зоне поражения) достоверно не отличались от аналогичных показателей, описанных для пациентов, у которых успешная ПР была выполнена одним проводником – мягким, с полимерным покрытием и зауженным кончиком ($p > 0,05$).

Таким образом, использование стратегии замены коронарных проводников в процессе выполнения ПР антеградным доступом позволяет повысить процедурный успех выполняемого вмешательства.

На основании полученных данных нами предложена концепция увеличения жесткости используемого коронарного проводника в ходе выполнения ПР антеградным доступом (рис. 2).

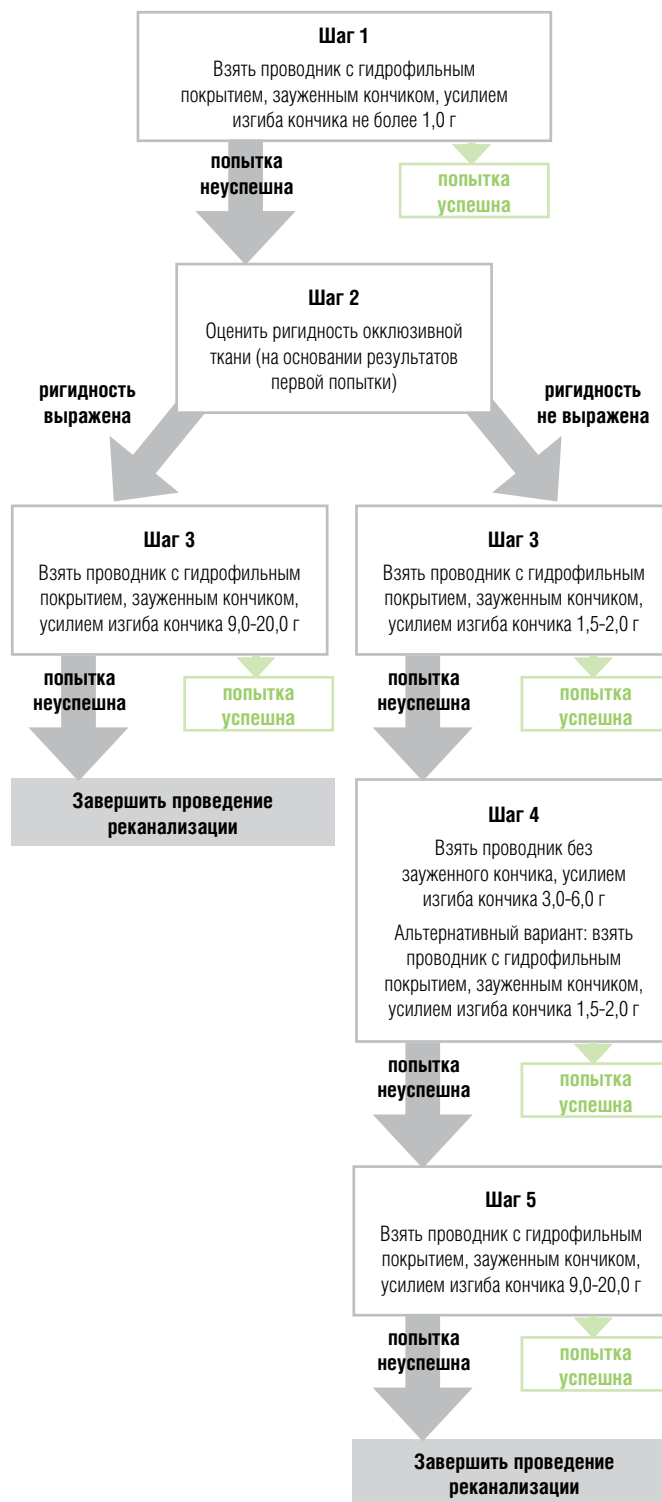


Рисунок 2. Концепция увеличения жесткости используемого коронарного проводника в ходе выполнения ПР антеградным доступом

ВЫВОДЫ

1. Локализация хронического окклюзионного поражения в бассейне правой коронарной артерии, наличие плоской формы культи окклюзии, отхождение боковых ветвей в зоне проксимальной капсулы окклюзии, а также большая протяженность зоны окклюзии ассоциируются с неуспехом выполнения проводниковой реканализации хронического окклюзионного поражения коронарной артерии антеградным доступом.
2. Применение мягких проводников с полимерным покрытием и с заузненным кончиком в качестве проводников первого выбора позволяет успешно выполнить реканализацию хронических тотальных окклюзий коронарных артерий антеградным доступом в 47% случаев.
3. Разработана концепция увеличения жесткости используемого коронарного проводника в ходе выполнения проводниковой реканализации хронического окклюзионного поражения коронарной артерии антеградным доступом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fefer P., Knudtson M.L., Cheema A.N., et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian multicenter chronic total occlusions registry. *JACC*. 2012. Vol. 59, N 11. P. 991-997.
2. Jeroudi O.M., Alomar M.E., Michael T.T. et al. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary veterans affairs hospital. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014. Vol. 84, N 4. P. 637-643.
3. Michael T.T., Karmpaliotis D., Brilakis E.S. et al. Procedural outcomes of revascularization of chronic total occlusion of native coronary arteries (from a multicenter United States registry). *Am J Cardiol*. 2013. Vol. 112, N 4. P. 488-492.
4. Sumitsuji S., Inoue K., Ochiai M. et al. Fundamental wire technique and current standard strategy of percutaneous intervention for chronic total occlusion with histopathological insights. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2011. Vol. 4, N 9. P. 941-951.
5. Wijeysondera H.C., Norris C., Fefer P. et al. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention*. 2014. Vol. 9, N 10. P. 1165-1172.
6. Sirnes P.A., Myreng Y., Molstad P. et al. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J*. 1998. Vol. 19, N 2. P. 273-281.
7. Sianos G., Konstantinidis N.V., Di Mario C. et al. Theory and practical based approach to chronic total occlusions. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016; 16: 33. Published online 2016 Feb 9. doi: 10.1186/s12872-016-0209-3
8. Siegrist P. T., Sumitsuji S. Chronic total occlusion: current methods of revascularization. *Cardiovascular Medicine*. 2014. Vol. 17, N 12. P. 347-356.
9. Werner G.S. Tools & Techniques: the antegrade recanalisation technique for CTO. *EuroIntervention*. 2011. Vol. 6, N 9. P. 1137-1139.
10. Демин В.В., Долгов С.А., Мурзайкина М.М. с соавт. Реканализация хронических окклюзий коронарных артерий: важнейшие условия достижения успеха. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2016; 44:12-22. / Demin V.V., Dolgov S.A., Murzajkina M.M. s soavt. *Rekanalizacija hronicheskikh okkluzij koronarnyh arterij: vazhnejshie uslovija dostizhenija uspeha. Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardioangiologii* 2016; 44:12-22. [in Russian]
11. Maeremans J., Selleslagh P., Di Serafino L. et al. Chronic total occlusions for intermediate volume operators: An antegrade step-up algorithm allows high success in easy and intermediate difficult CTO lesions. *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2013. Vol. 3, N 9. P. 536-542.
12. Stone G.W., Reifart N.J., Moussa I. et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*. 2005. Vol. 112, N 15. P. 2364-2372.
13. DiMario C., Werner G.S., Sianos G. et al. European perspective in the recanalization of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*. 2007. Vol. 3, N 1. P. 30-43.
14. Marco J., Serra A. PCI for chronic total occlusions. Ed. by Marco J., Serra A.: Crossroads Institute for Cardiac and Vascular Education, 2008, 54 P.
15. Morino Y., Abe M., Morimoto T. et al. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2011. Vol. 4, N 2. P. 213-221.
16. Azzalini L., Dautov R., Ojeda S. et al. Outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention according to dissection/re-entry versus wire escalation techniques. *JACC*. 2016. Vol. 68, N 18 (Suppl. B). P. B6.
17. Fujino A., Sakamoto H., Fujino M. et al. The procedural benefit of soft and tapered tip guidewire use as a first choice for chronic total occlusion revascularisation. *JACC*. 2012. Vol. 59, N 13 (Suppl. 1). P. E106.
18. Saito S., Tanaka S., Hiroe Y. et al. Angioplasty for chronic total occlusion by using tapered-tip guidewires. *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2003. Vol. 59, N 3. P. 305-311.
19. Mitsudo K., Yamashita T., Asakura Y. et al. Recanalization strategy for chronic total occlusions with tapered and stiff-tip guidewire. The results of CTO new techniQUE for STandard procedure (CONQUEST) trial. *J Invasive Cardiol*. 2008. Vol. 20, N 11. P. 571-577.

Шек А.Б.¹, Курбанов Р.Д.¹, Абдуллаева Г.Ж.¹, Нагай А.В.¹, Абдуллаев А.А.², Ахмедова Ш.С.¹, Хошимов Ш.У.¹, Зияева А.В.¹.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА СТАТИНОВ В ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ИБС ЭТНИЧЕСКИХ УЗБЕКОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СИМВАСТАТИНА

¹АО Республиканский специализированный центр кардиологии,
²Институт Генетики и Экспериментальной биологии растений АН РУз,
г. Ташкент, Узбекистан

Shek A.B.¹, Kurbanov R.D.¹, Abdullayeva G.J.¹, Nagai A.V.¹, Abdullaev A.A.², Ahmedova S.S.¹, Hoshimov S.U.¹, Ziyeva A.V.¹

DISTRIBUTION OF POLYMORPHISMS OF GENES OF STATINS METABOLISM AND TRANSPORT IN THE LIVER IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE ETHNIC UZBEKS WITH SIMVASTATIN INTOLERANCE

¹JSC Republican Specialized Center of Cardiology,
²Institute of Genetics and Experimental Biology of Plants of the Academy of Sciences of Uzbekistan,
Tashkent, Uzbekistan

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Известно, что лечение статинами в большинстве случаев безопасно и хорошо переносится, однако у отдельных пациентов наблюдаются побочные эффекты, связанные с их влиянием на мышцы или печень – главная причина отмены лечения. Принадлежность к азиатской национальности является одним из предрасполагающих факторов развития статин-ассоциированных побочных эффектов.

Цель. Изучить возможное влияние полиморфизма генов CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLC01B1 (521T>C) и BCRP (ABCG2, 421C>A) на возникновение непереносимости симвастати́на у больных ишемической болезнью сердца, этнических узбеков.

Материал и методы. В проспективное исследование по методу «случай-контроль» были включены 100 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Группу «случай» составили 50 пациентов, у которых при назначении начальной дозы симвастати́на 10-20 мг/сут были зарегистрированы клинические симптомы «непереносимости» – 37 с клиническими симптомами побочного влияния на печень, сопровождавшимися повышением уровня трансаминаз в 3 и более раза и 13 с миопатией, сопровождавшейся повышением уровня общей креатинфосфокиназы (КФК) в 3 и более раз. У 4 больных с побочным влиянием на печень, наряду с повышением ферментов, одновременно отмечалось повышение уровня КФК. В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС, при условии переносимости лечения симвастати́ном 20-40 мг и отсутствии побочных эффектов в течение 1 года и более. Изучаемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническому течению заболевания, не имели исходных нарушений функции почек и печени. Группу сравнения соста-

SUMMARY

Background. It is well-known that in majority of cases treatment with statins can be safe and well tolerated, but in some patients observed statin-induced adverse liver or muscle symptoms - the main reasons for statin discontinuation. Asian ethnicity – is one of the predisposing factors for statin-associated adverse effects.

Objective. To study possible effects of CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLC01B1 (521T>C) and BCRP (ABCG2, 421C>A) genetic polymorphism on simvastatin tolerance and safety in ethnic Uzbek patients with Coronary Artery Disease (CAD).

Material and methods. The prospective case-control research included 100 patients with CAD. Group "case" were 50 patients who demonstrated statin-induced adverse liver effects (transaminase level increases 3 times and more – in 37 cases) or statin-induced elevations in serum CK (of >3×UNL – in 4 cases) at treatment with simvastatin with the dose of 20 mg/day for 3 months of treatment and 13 with myopathy, associated with increased levels of total creatine phosphokinase (CPK) 3 times or more. In 4 patients with adverse effects on the liver, along with an increase in the enzymes, while there was an increase of CPK levels. Control group contained 50 patient with CAD treated with simvastatin with the dose of 20-40 mg/day for one year without side effects. The both groups of patients were similar in gender, age, original index of kidney function and serum CK level. The comparison group consisted of healthy ethnic Uzbeks (n = 41) of comparable age and sex, with the absence of a family history of coronary artery disease. The research was performed by means of PCR-RFLP method.

Results. As a whole, all genotypes (except for CYP2C9 * 2 in patients) were in Hardy-Weinberg equilibrium. Among patients

вили здоровые этнические узбеки (n=41) сопоставимого возраста и пола, с отсутствием семейного анамнеза ИБС. Генотипирование было выполнено PCR-RFLP методом.

Результаты. Распределение изучаемых генотипов у больных (n=100) и здоровых лиц (n=41) во всех случаях (за исключением CYP2C9*2 у больных) соответствовало равновесному распределению Харди-Вайнберга. При сравнении распространённости наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными, оказалось, что в группе «случай» преобладали генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ 9,33; 95% ДИ 3,37-25,9; P=0,0001) и вариантный генотип CA гена BCRP (ОШ 3,22; 95% ДИ 1,25-8,30; P=0,024).

Заключение. Генотипы *3/*3 гена CYP3A5 (6986A>G) и CA гена BCRP (ABCG2, 421C>A) в большей степени ассоциировались с вызванными статинами побочными эффектами у больных ИБС этнических узбеков.

Ключевые слова: непереносимость статинов, полиморфизмы генов CYP3A5, CYP2C9, SLC01B1, BCRP.

with simvastatin intolerance, compared to the control group, the following genotypes were observed more frequently with high level of confidence: CYP3A5 *3/*3, compared to genotype variants *1/*3 and *1/*1 (OR 9.33; 95% CI 3,37-25,9; P = 0.0001) and BCRP CA (patients with BCRP CC genotype were not observed among those examined) (OR 3.22; 95% CI 1,25-8,30, P = 0.024).

Conclusions. Genotypes CYP3A5 *3/*3 (6986A>G) and BCRP CA (ABCG2, 421C>A) are accompanied with the increase of statin-induced adverse effects in ethnic Uzbek patients with Coronary artery disease.

Key words: statin intolerance, polymorphisms of genes CYP3A5, CYP2C9, SLC01B1, BCRP.

Сведения об авторах:

Курбанов Равшанбек Давлатович	Д.м.н., профессор, директор АО Республиканский специализированный центр кардиологии (АО РСЦК МЗ РУз), 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осие, дом 4, тел. +998-71-237-38-16, cardiocenter@mail.ru; MD, Professor, Director of the Republican Specialized Center of Cardiology, 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek Street Osie, house 4
Абдуллаева Гузаль Жалалитдиновна	К.м.н., старший научный сотрудник лаборатории АГ с группой молекулярно-генетических исследований АО Республиканский специализированный центр кардиологии (АО РСЦК МЗ РУз), 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осие, дом 4, тел. +998-71-237-38-16, guzal@pochta.ru; PhD, senior scientist with the group AG molecular genetic studies of the Republican Specialized Center of Cardiology, 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek Street Osie, house 4
Нагай Александр Виссарионович	К.б.н., научный сотрудник лаборатории АГ с группой молекулярно-генетических исследований АО Республиканский специализированный центр кардиологии (АО РСЦК МЗ РУз), 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осие, дом 4, тел. +998-71-237-38-16, alexsan1984@mail.ru; PhD, Researcher, Laboratory AG with a group of molecular genetic studies of the Republican Specialized Center of Cardiology, 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek Street Osie, house 4
Абдуллаев Алишер Абдумавлянович	Д.м.н., директор института генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз, 102151, Узбекистан, Ташкентская обл., Кибрайский р-н, п/о Юкори-юз; тел. +998-71-264-22-30; e-mail: igebr_anruz@genetika.uz; MD, director of the Institute of Genetics and Plant Experimental Biology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 102151, Uzbekistan, Tashkent region., Kibray district, post office Yukori-skid
Ахмедова Шохиста Саидамановна	К.м.н., научный сотрудник лаборатории ИБС АО Республиканский специализированный центр кардиологии (АО РСЦК МЗ РУз), 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осие, дом 4, тел. +998-71- 237-34-15, pashechka78@mail.ru; PhD, researcher of CAD Laboratory of the Republican Specialized Center of Cardiology, 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek Street Osie, house 4
Хошимов Шавкат Уразалиевич	К.м.н., научный сотрудник лаборатории ИБС, АО Республиканский специализированный центр кардиологии (АО РСЦК МЗ РУз), 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осие, дом 4, тел. +998-71-237-34-15, shavkat.cardiolog@mail.ru
Зияева Адолат Васиковна	К.м.н., научный сотрудник лаборатории ИБС, АО Республиканский специализированный центр кардиологии (АО РСЦК МЗ РУз), 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осие, дом 4, тел. +998-71-237-34-15, ziyayeva.69@mail.ru; PhD, researcher of CAD Laboratory of the Republican Specialized Center of Cardiology, 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek Street Osie, house 4
Автор, ответственный за связь с редакцией: Шек Александр Борисович	Д.м.н., руководитель лаборатории ИБС, заместитель директора РСЦК МЗ РУз по научным вопросам АО «Республиканский специализированный центр кардиологии» (АО РСЦК МЗ РУз), 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осие, дом 4, тел. +998-90-321-99-67, факс: +998-71-234-16-67, E-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru; MD, Head of CAD Laboratory, Deputy Director for Scientific Affairs of the Republican Specialized Center of Cardiology, 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek Street Osie, house 4

✉ shek-999@mail.ru

✉ shek-999@mail.ru

Для цитирования: Шек А.Б., Курбанов Р.Д., Абдуллаева Г.Ж. и соавт. Особенности распределения полиморфизмов генов метаболизма и транспорта статинов в печени у больных ИБС этнических узбеков с непереносимостью симвастатина. Евразийский кардиологический журнал. 2017 Февр. 25; 1: 24-31

For citation: Shek A.B., Kurbanov R.D., Abdullayeva G.J. et al. Distribution of polymorphisms of genes of statins metabolism and transport in the liver in patients with coronary artery disease ethnic uzbeks with simvastatin intolerance. Eurasian heart journal. 2017 Feb 25; 1: 24-31 [in Russian]

ВВЕДЕНИЕ

Лечение статинами – краеугольный камень профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их применение в большинстве случаев безопасно и хорошо переносится [1]. Клинические исследования за более чем 20 лет продемонстрировали, что статины предупреждают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, большие сердечно-сосудистые осложнения (инсульт, инфаркт миокарда), а также общую смертность [2,3]. Со снижением уровня холестерина также связывают определённые успехи, достигнутые в снижении сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире [4].

Побочные эффекты статинов, по данным трайловых исследований, встречаются относительно редко, примерно у 1-5% исследуемых в виде миалгии и повышения ферментов печени, которые обычно носят обратимый характер и проходят после отмены препаратов [5]. В то же время, в практической деятельности частота побочных эффектов может быть выше, поскольку в трайлы не включают пациентов с непереносимостью статинов в анамнезе [6].

Известно, что предрасполагающими факторами, повышающими частоту побочных эффектов статинов являются принадлежность к азиатской расе и генетические полиморфизмы, связанные с метаболизмом статинов [7], что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить возможное влияние полиморфизма генов CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLC01B1 (521T>C) и VCRP (ABCG2, 421C>A) на возникновение непереносимости симвастатина у больных ишемической болезнью сердца, этнических узбеков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось по методу «случай-контроль» согласно протоколу, одобренному локальным этическим комитетом Республиканского специализированного центра кардиологии. У всех пациентов было получено информированное согласие до проведения исследования. В исследование были включены 100 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), верифицированной по наличию инфаркта миокарда в анамнезе, результатам функциональных тестов и/или коронарографии. Группу «случай» составили 50 пациентов, у которых при назначении начальной дозы симвастатина 10-20 мг/сут были зарегистрированы клинические симптомы «непереносимости».

Мониторинг биохимических показателей: уровень трансаминаз и общей креатинфосфокиназы проводили через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. Симптомы непереносимости у 41 пациента, включённых в группу «случай» были зарегистрированы через 3 месяца. В 37 случаях отмечалось повышение уровня трансаминаз выше 3 верхних норм, в 4 – одновременно повышался уровень общей креатинфосфокиназы (КФК). Это сопровождалось клиническими симптомами, чаще всего

профузным расстройством стула, реже отмечались боль или тяжесть в правом подреберье, тошнота, потеря аппетита. Ещё у 4 пациентов в течение первых 3 месяцев наблюдалась миопатия, сопровождавшаяся повышением уровня КФК выше 3 верхних норм.

Через 12 месяцев миопатия, сопровождавшаяся повышением уровня КФК выше 3 верхних норм была зарегистрирована ещё у 9 обследованных. Следует отметить, что все побочные реакции прошли после отмены лечения и не имели неблагоприятных последствий.

В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС при условии переносимости лечения симвастатином 20-40 мг и отсутствии побочных эффектов в течение 1 года. Группу сравнения составили здоровые этнические узбеки (n=41) сопоставимого возраста и пола с отсутствием семейного анамнеза ИБС.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесённым в предшествующие 3 месяца, больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, требующим лечения инсулином, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью выше II ФК (NYHA), хронической почечной и печёночной недостаточностью, а также до поступления имевших повышенный уровень трансаминаз.

Базисная терапия включала: антиагреганты (100%), бета-адреноблокаторы (биспролол, 100%), при необходимости, ингибиторы АПФ (90%) и нитраты (60%).

Для оценки клинического статуса изучали факторы риска: повышенное АД, курение, индекс массы тела, сахарный диабет (СД); клинические и биохимические показатели; ЭКГ в 12 отведениях; 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ; тест с физической нагрузкой на велоэргометре; Эхокардиографию (ЭхоКГ) и оценку толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ); коронарографию.

Спектр липидов крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), биохимические показатели (АлАТ, АсАТ, КФК) определяли на автоанализаторе «Daytona» («Randox», Ирландия). Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $KA = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ (от.ед).

Выделение ДНК производили из цельной крови с помощью набора «Diatom™ DNA Prep 200» по стандартному протоколу фирмы производителя (лаборатория «Isogene», Россия). Типирование образцов ДНК производилось с использованием системы энзиматической амплификации. Для проведения ПЦР амплификации использовали наборы лаборатории «SibEnzyme» (Россия).

Использовалась следующая последовательность праймеров:

Для CYP3A5 (6986A>G)

- F- (5-CCTGCCCTTCAATTTTCACT-3)
- R- (5-GGTCCAAACAGGGAAGAGGT-3).

Для CYP2C9*2 (430C>T)

- F- (5-ATC CAC ATG GCT GCC CAG TGT CA-3)
- R- (5-CAC ATG AGC TAA CAA CCA GAC TCA-3).

Для CYP2C9*3 (1075A>C)

- F5`-TGCACGAGGTCCAGAGGTAC- 3`
- R5`-ACAAACTTACCTTGGGAATGAGA- 3`

Для VCRP (421C>A)

- F- (5-TGTTGTGATGGGCACTCTGATG-3)
- R- (5-ATCAGAGTCATTTTATCCACAC -3)

Для SLC01B1 (521T>C):

- F- 5-TTG TCA AAG AAG TTT GCA AAG TG-3
- R- 5-GAA GCA TAT TAC CCA TGA GC -3

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности пакета статистического анализа Statistica 6.0.

Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 , а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 .

Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (odds ratio – ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для ОШ не включал в себя единицу. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении основных исходных показателей обследованные в I (случай) и II (контроль) группах не имели различий (табл. 1). С учётом цели настоящего исследования, в отличие от большинства работ, посвящённых изучению эффекта статинов, в нём допускалось включение больных с непереносимостью симвастатина в анамнезе, что частично объясняет процент выявления больных с нежелательными печёночными эффектами. Однако у этих больных стартовая доза препарата составляла 10 мг/сут, у остальных – 20 мг/сут, при отсутствии непереносимости её увеличивали до 40 мг/сут. Непереносимостью считали появление вышеуказанных клинических симптомов, сопровождавшихся изменением биохимических показателей, при применении дозы симвастатина 10-20 мг/сут. Поэтому медиана дозы симвастатина в группе «случай» была в 2 раза меньше, чем в группе «контроль».

Частота изучаемых генотипов у больных ($n=100$) и здоровых лиц ($n=41$) во всех случаях соответствовала равновесному распределению Харди-Вайнберга (табл. 2), за исключением распределения CYP2C9*2, которое среди больных ИБС, этнических узбеков, отклонялось от равновесия ($P < 0,001$).

При сравнении частоты изучаемых аллелей (табл. 3) среди больных ИБС: аллель *3 (6986A>G) CYP3A5 встречался в 61,0% случаев, *1 (430C>T) CYP2C9*2 – в 85,0%, *1(1075A>C)

CYP2C9*3 – в 91,0%, C (421C>A) VCRP – 13,5%, C (521T>C) SLC01B1 – в 16,0%.

При этом имелись некоторые различия в частоте аллелей между группами больных и здоровых: C (C421>A) VCRP ($P < 0,05$) и C (T521>C) SLC01B1 ($P < 0,05$), которые в случае VCRP, по-видимому, связаны с условиями рандомизации больных в группы. Так, например, в группе «случай» было 19 (38%) больных с аллелем C (C421>A) VCRP против всего 8 (16%) в группе «контроль».

При сравнении распространённости наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными (табл. 4), оказалось, что в группе «случай» преобладали генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ 9,33; 95% ДИ 3,37-25,9; $P=0,0001$) и вариантный генотип CA гена VCRP (ОШ 3,22; 95% ДИ 1,25-8,30; $P=0,024$).

В группе «случай» также чаще встречались пациенты с комбинированным носительством генотипов CYP3A5*3/*3 и VCRP CA ($P=0,003$, с использованием точного метода Фишера), однако небольшое количество наблюдений ($n=13$) не позволяет дать этому строгую статистическую оценку.

ОБСУЖДЕНИЕ

Со времён классического исследования 4S, вплоть до 2012 года, симвастатин был одним из наиболее часто выписываемых генерических статинов в мире. В связи с этим проведено большое количество исследований с целью установить зависимость клинических и фармакокинетических особенностей симвастатина от генетических детерминант, что делает возможным выявление причин его непереносимости у некоторых больных.

Существует более 30 семейств фармакометаболизирующих ферментов, среди которых важную роль играет полигенный эффект CYP3A семейства P-450, ответственных за метаболизм свыше 75% всех используемых в клинической практике

Таблица 1. Общая характеристика обследованных, n (%)

Показатели	I «случай», n=50	II «контроль», n=50
Мужчины	21 (42%)	28 (56%)
Женщины	29 (58%)	22 (44%)
Возраст	59,3±10,4	61,7±9,0
Индекс массы тела, кг/м ²	28,2±3,1	28,9±2,7
Длительность ИБС, лет	5,0±3,2	6,3±3,6
Инфаркт миокарда в анамнезе	8 (16%)	16 (32%)
Сахарный диабет 2 типа	11 (22%)	16 (32%)
Продолжительность лечения, месяцы	3-12	12-24
Доза симвастатина,		
Медиана (диапазон), мг/сут	15 (10-20)	30 (20-40)
Общий ХС, мг/дл	213,3±45,7	205,1±35,5
ТГ, мг/дл	159,8±67,4	186,7±91,9
ХС ЛПНП, мг/дл	136,6±40,1	127,1±27,5
ХС ЛПВП, мг/дл	43,1±12,7	40,8±10,3
ХС ЛПОНП, мг/дл	31,9±13,4	37,6±18,2
КА, отн.ед.	4,2±1,3	4,3±1,2

лекарств, в том числе и статинов [8-10]. При этом активность СУР3А является суммой активности семейства энзимов, включая СУР3А4 и СУР3А5 [11]. Установлено, что симвастатин метаболизируется как через Сур3А4, так и через Сур 3А5 [12], поэтому ингибирование этих энзимов, например, грейпфрутовым соком существенно повышает его концентрацию в крови [13].

В отличие от Сур3А4, который контролируется множеством полиморфизмов, полиморфизм СУР3А5 (6986А>G) может быть полностью функциональным (3А5*1) или полностью отсутствовать (3А5*3) [11]. Поскольку СУР3А5 представляет по меньшей мере 50% общего содержания СУР3А в печени, у людей, экспрессирующих этот функциональный полиморфизм, можно рассматривать его как важный маркер индивидуальных и этнических различий в метаболизме и эффекте зависящих от него лекарств. При этом существуют 30-кратные индивидуальные различия в экспрессии СУР3А5 в некоторых популяциях. В то же время *3 аллель, указывающий на низкий уровень метаболически активного СУР3А5 (генотип *1*3) или полное его отсутствие (генотип *3*3), является наиболее частым среди популяций, составляя среди европеидов 85-95%, афроамериканцев – 27-55%, корейцев – 30%, мексиканцев – 25%, японцев – 15% и 60% среди коренных обитателей Северной Америки [11,14].

Так как экспрессия *3 аллеля сопровождается снижением активности СУР3А5, это может способствовать увеличению концентрации зависящих от него статинов в плазме крови. В исследовании Kim et al. [15] в группе здоровых волонтеров корейской национальности была обнаружена более высокая (в 3,3 раза выше) 12-часовая экспозиция симвастатина в крови у

носителей генотипа СУР3А5 *3*3, что подтвердилось в другом исследовании, среди афроамериканцев [16], но не у европеоидов. Также в ряде исследований была показана связь носительства генотипа СУР3А5*3*3 с более высокой гиполипидемической эффективностью симвастатина у европеоидов и китайцев [17,18]. В то же время, в исследовании Fiegenbaum et al. не была обнаружена взаимосвязь между носительством СУР3А5*3 и эффективностью или переносимостью симвастатина [19]. В других исследованиях, в основном у европеоидов, была продемонстрирована связь между снижением уровня холестерина и носительством аллеля СУР3А4*22 (16,20), что подтверждается данными экспериментальных исследований [21].

Таким образом, метаболизм симвастатина складывается из эффектов, обусловленных СУР3А4 и функционального СУР3А5; существование этого двойного пути частично затеняет клинические эффекты генетического полиморфизма СУР3А5, но в случае его недостаточности, требует большего спектра общей активности СУР3А у индивидуумов, в частности большего участия СУР3А4 [22, 23].

Как уже отмечалось выше, 85% европеоидов не экспрессируют функционально полноценный СУР3А5. Однако нехватка функционального СУР3А5 заменяется у них метаболизмом через универсально выраженный СУР3А4 [22,23], что, возможно, является компенсаторным механизмом, выработанным в ходе эволюции. Этим могут объясняться различия в эффекте симвастатина у азиатов [15,18] и афроамериканцев [16], у которых в общей сумме метаболизма важная роль принадлежит СУР3А5.

В настоящем исследовании при сравнении частоты изучаемых аллелей (табл. 3) среди больных ИБС, этнических узбе-

Таблица 2. Частота встречаемости изучаемых полиморфных генотипов среди здоровых лиц и больных ИБС, этнических узбеков и их соответствие равновесному распределению Харди-Вайнберга

Ген	Генотипы	Частота (n, %)			χ^2 ; P (по Харди-Вайнбергу)
		В целом (n=141)	Больные (n=100)	Здоровые (n=41)	Больные/Здоровые
СУР3А5	*3/*3	47 (33,3%)	34 (34,0%)	13 (31,7%)	$\chi^2=1,82; P>0,05/\chi^2=1,17; P>0,05$
	*1/*3	71 (50,4%)	54 (54,0%)	17 (41,5%)	
	*1/*1	23 (16,3%)	12 (12,0%)	11 (26,8%)	
СУР2С9*2	*1/*1	115 (81,6%)	79 (79,0%)	36 (87,8%)	$\chi^2=28,0^*; P<0,001/\chi^2=0,17; P>0,05$
	*1/*2	17 (12,0%)	12 (12,0%)	5 (12,2%)	
	*2/*2	9 (6,4%)	9 (9,0%)	0	
СУР2С9*3	*1/*1	112 (79,4%)	82 (82,0%)	30 (73,2%)	$\chi^2=0,98; P>0,05/\chi^2=0,98; P>0,05$
	*1/*3	29 (20,6%)	18 (18,0%)	11 (26,8%)	
	*3/*3	0	0	0	
BCRP (ABCG2)	AA	97 (68,8%)	73 (73,0%)	24 (58,5%)	$\chi^2=2,44; P>0,05/\chi^2=0,23; P>0,05$
	CA	41 (29,1%)	27 (27,0%)	14 (34,2%)	
	CC	3 (2,1%)	0	3 (7,3%)	
SLC01B1	TT	108 (76,6%)	71 (71,0%)	37 (90,2%)	$\chi^2=0,11; P>0,05/\chi^2=0,11; P>0,05$
	TC	30 (21,3%)	26 (26,0%)	4 (9,8%)	
	CC	3 (2,1%)	3 (3,0%)	0	

* - не соответствует распределению Харди-Вайнберга

ков (n=100) аллель *3 CYP3A5 встречался в 61,0% случаев, при этом его частота в группе «случай» (n=50) была выше и составила 72 (72%), а в группе «контроль» (n=50) – 50 (50%), соответственно. В то же время, распространённость «дикого» генотипа *3*3 CYP3A5 среди обследованных составила 34%: 28% в группе «случай» и 6% в группе «контроль». В группе здоровых (n=41) частота «дикого» генотипа была 13 (31,7%).

В одном из наиболее крупных исследований GEOSTAT-1 среди белых американцев [24] в группу симвастатина было включено 291 пациент, из которых у 256 был *3*3 CYP3A5 генотип (88,0%), 34 были носителями генотипа *1*3 (11,7%) и 1 (0,3%) – *1*1.

Таким образом, наблюдаемая частота непереносимости симвастатина в настоящем исследовании у пациентов этнических узбеков может объясняться увеличением его экспозиции в плазме крови. Норвежские исследователи [25] методом морфологического анализа обнаружили, что обе формы симвастатина – лактон, вследствие высокой липофильности, способный проникать в мышцы, и кислота – потенциально могут уменьшать количество «жизнеспособных» клеток в мышечной ткани. Однако в представленном нами исследовании, в группе «случай» у 37 обследованных причиной отмены являлись клинические симптомы влияния препарата на печень, сопровождавшиеся повышением уровня трансаминаз выше 3 верхних норм, в 4 случаях отмечалось сочетание печёночных и мышечных эффектов и в 13 – только миопатия. Эти эффекты у пациентов этнических узбеков с *3*3 CYP3A5 генотипом могут в большей степени объясняться накоплением и увеличением экспозиции симвастатина лактона в печени

вследствие пассивной диффузии через мембрану гепатоцитов и замедления его конверсии в кислоту, связанной с отсутствием экспрессии CYP3A5 и неполноценностью функциональной активности CYP3A4.

Активный транспорт статинов, главным образом, зависит от транспортеров лекарств, принадлежащих к 2 семействам мембранных протеинов плазмы: АТФ-связанных кассетных (ABC) и растворимых переносчиков (OATP/SLCOs). Однонуклеотидный полиморфизм гена растворимого белка-переносчика SLCO1B1 (с.521T>C) снижает транспортную активность OATP1B1, который уменьшает захват печенью кислотной формы симвастатина, что сопровождается увеличением его концентрации в плазме крови и, соответственно, риска миопатии при использовании высоких доз симвастатина [26,27].

Впервые в крупном исследовании SEARCH была установлена ассоциация между полиморфизмом гена растворимого переносчика SLCO1B1 (с.521T>C) и развитием миопатии среди пациентов, получавших 80 мг/сут симвастатина для носителей С-аллели (27).

В исследовании GEOSTAT-1 (24) среди белых американцев, включённых в группу симвастатина (n=291), 200 (68,7%) были носителями «дикого» ТТ-генотипа, 82 (28,2%) – ТС и 9 (3,1%) – СС, в среднем, частота аллеля С составила 34,4%.

В нашем исследовании у 100 пациентов этнических узбеков частота аллеля С была 16,5%, что сопоставимо с исследованием SEARCH, и в 2 раза меньше, чем в группе симвастатина в исследовании GEOSTAT-1. Уже упомянутые выше различия – период наблюдения до 1 года, средняя доза симвастатина 20 мг и количество наблюдений (n=100) – возможно послужит

Таблица 3. Частота встречаемости изучаемых аллелей среди здоровых лиц и больных ИБС, этнических узбеков

Ген	Аллели	Частота аллелей (n, %)			χ^2 (P)
		В целом (n=141)	Больные (n=100)	Здоровые (n=41)	
CYP3A5	*1	117 (41,1%)	78 (39,0%)	39 (47,6%)	$\chi^2=1,42$ (P>0,05)
	*3	165 (58,9%)	122 (61,0%)	43 (52,4%)	
CYP2C9*2	*1	247 (87,6%)	170 (85,0%)	77 (94,0%)	$\chi^2=3,46$ (P>0,05)
	*2	35 (12,4%)	30 (15,0%)	5 (6,0%)	
CYP2C9*3	*1	253 (89,7%)	182 (91,0%)	71 (86,6%)	$\chi^2=0,80$ (P>0,05)
	*3	29 (10,3%)	18 (9,0%)	11 (13,4%)	
BCRP (ABCG2)	A	235 (83,3%)	173 (86,5%)	62 (75,6%)	$\chi^2=4,21$ (P<0,05)
	C	47 (16,7%)	27 (13,5%)	20 (24,4%)	
SLCO1B1	T	246 (87,2%)	168 (84,0%)	78 (95,0%)	$\chi^2=5,50$ (P<0,05)
	C	36 (12,8%)	32 (16,0%)	4 (5,0%)	

Таблица 4. Распределение изучаемых генотипов полиморфных маркеров генов в группах «случай» и «контроль»

Генотипы	I «случай», n=50	II «контроль», n=50	ОШ, P	
Ген CYP3A5	*3/*3	28	6	ОШ 9,33 95% ДИ 3,37-25,9 χ^2 19,7; P=0,000
	*1-носители: *1/*3 и *1/*1	22	44	
Ген CYP2C9*2	*1/*1	40	39	ОШ 1,13 95% ДИ 0,43-2,96 χ^2 0,00; P=1,00
	Варианты *2-носители: *1/*2 и *2/*2	10	11	
Ген CYP2C9*3	*1/*1	40	42	ОШ 0,76 95% ДИ 0,27-2,13 χ^2 0,07; P=0,80
	*3-носители: *1/*3 (*3/*3 нет)	10	8	
Ген BCRP	C-носители: CA (CC нет)	19	8	ОШ 3,22 95% ДИ 1,25-8,30 χ^2 5,07; P=0,024
	AA	31	42	
Ген SLCO1B1	ТТ	35	36	ОШ 0,91 95% ДИ 0,38-2,15 χ^2 0,000; P=1,00
	C-носители TC, CC	15*	14**	

* - 2 с CC-генотипом; ** - 1 с CC-генотипом

жили основной причиной отсутствия достоверных различий у носителей С-аллеля между группами «случай» и «контроль».

Статины также являются субстратами транспортёров вывода, включая АТФ-связанный кассетный переносчик BCRP (ABCG2). BCRP, локализуясь преимущественно на апикальной мембране эпителия тонкого кишечника и каналикулярной мембране гепатоцитов, может ограничивать кишечную абсорбцию или увеличивать элиминацию своих субстратов из печени в желчь, ограничивая их системную или органную экспозицию [28, 29].

Один из наиболее изученных полиморфизмов BCRP 421C>A, связан с ограничением транспортной активности в исследованиях *in vitro* [30,31]. Более того, пациенты с гомозиготным BCRP 421A/A генотипом имели повышенный уровень розувастатина и аторвастатина в плазме крови [32, 33].

Считается, что влияние BCRP на фармакокинетику более выражено для субстратов с низкой пассивной диффузией [34,35]. В отличие от розувастатина, который является гидрофильным лекарством, нуждающимся в активном транспорте, симваstatин в виде лактона, липофильного пролекарства, путём пассивной диффузии поступает в печень, где подвергается метаболизму с превращением в активную форму – кислоту симваstatина.

В связи с этим логично предположить, что в отличие от розувастатина, активная форма которого у пациентов с нефункциональным BCRP 421A/A генотипом накапливается в системном кровотоке и печени, симваstatин, следуя тем же путём, накапливается в виде лактона. В исследовании Keskitalo *et. al.* [36], было показано, что концентрация симваstatина лактона в плазме крови у носителей AA генотипа на 111% (P=0,005) выше, чем при CC, а у носителей CA – на 60%, хотя различие было недостоверным. При этом концентрация кислоты симваstatина существенно не различалась у пациентов с изучаемыми генотипами, а соотношение симваstatин кислота/лактон в плазме крови было на 46% ниже у носителей AA генотипа, чем при CC (P=0,017).

По данным литературы распространённость аллеля А составляет 10-15% у европеоидов, 25-35% среди азиатов и 0-5% среди афро-американцев и африканцев [33,37]. Однако в клинических исследованиях эти показатели нередко варьируют. Так, например, частота носительства аллеля А достигала 46% в японской популяции [38], 58,6% среди китайцев, проживающих в США [7]. Интересно, что в исследовании, в котором впервые была изучена распространённость аллелей BCRP в турецкой популяции [39], носительство генотипа AA среди 157 здоровых волонтеров составило 98,7%, а среди 108 пациентов – 72,2%, что совпадает с нашими результатами – 73,0% у этнических узбеков.

В настоящем исследовании в группе «случай» достоверно чаще встречались носители генотипа *3/*3 (6986A>G) CYP3A5 (ОШ 9,33; 95% ДИ 3,37-25,9; P=0,0001), и с меньшей степенью достоверности, носители генотипа CA (421C>A) BCRP (P=0,021). Клинические симптомы непереносимости симваstatина имели 19 (70,4%) из 27 больных носителей генотипа CA и 31 (42,5%) из 73 носителей генотипа AA. Если связь с полиморфизмом CYP3A5 можно объяснить повышением в 3,3 раза концентрации симваstatина в плазме крови у азиатов [15] и пассивной диффузией препарата в печень, то связь с аллелем С (421C>A) BCRP хотя и не носит абсолютный характер, однако заслуживает объяснения, потому что у носителей AA-генотипа концентрация розувастатина в 2,4 раза выше, а аторвастатина в 1,7 выше, чем у носителей С-аллеля [33].

Возможно, что объяснение можно найти, если только рассматривать носительство генотипа CA (421C>A) BCRP, не в от-

рыве, а совместно с генотипом *3/*3 (6986A>G) CYP3A5. Однако в упоминавшемся классическом исследовании [36], для того чтобы избежать потенциально возможного смешивания генетических факторов, исключались пациенты с носительством *3 аллеля CYP3A5.

У пациентов с комбинированным носительством *3/*3 генотипа (6986A>G) CYP3A5 и CA (421C>A) BCRP на фоне трёхкратного увеличения концентрации симваstatина в плазме крови [15], сброс его через каналикулярную мембрану в желчь, возможно, не может существенно снизить концентрацию препарата в печени. Однако в отличие от гидрофильного розувастатина, повышенный сброс липофильного симваstatина лактона в желчь может вызывать у части предрасположенных больных пассивную диффузию препарата через повреждённый эпителий желчевыводящих протоков. Две группы факторов: генетические и влияние среды [40, 41], в том числе, азиатской кухни, могут участвовать в патогенезе нежелательных лекарственных эффектов у предрасположенных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генотипы *3/*3 гена CYP3A5 (6986A>G) и CA гена BCRP (ABCG2, 421C>A) в большей степени ассоциировались с вызванными статинами побочными эффектами у больных ИБС этнических узбеков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., *et al.* ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart. J.* 2011;32:1769–1818.
2. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
3. Hague W.E., Simes J., Kirby A., *et al.* Long-Term Effectiveness and Safety of Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease: Sixteen Years of Follow-Up of the LIPID Study. *Circulation.* 2016;133:1851–1860
4. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., *et al.* Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–98.
5. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol* 2006; 97: 6C–26C.
6. Maningat P., Breslow J.L. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin-Intolerant Patients *N Engl J Med* 2011, 365; 2250–2251
7. Birmingham B.K., Bujac S.R., Elsby R., *et al.* Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *Eur J Clin Pharmacol* (2015) 71:341–355
8. Furge L.L., Guengerich F.P. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: An introduction. *Biochem Mol Biol Educ* 2006;34:66–74.
9. Guengerich F.P. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol*2008;21:70–83.
10. Paulussen A., Lavrijsen K., Bohets H. *et al.* Two linked mutations in transcriptional regulatory elements of the CYP3A5 gene constitute the major genetic determinant of polymorphic activity in humans. *Pharmacogenetics* 10: 415–424
11. Kuehl P., Zhang J., Lin Y. *et al.* Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27: 383–91.

12. Prueksaritanont T., Ma B. and Yu N. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:120-124.
13. Lilja J.J., Kivistö K.T., Neuvonen P.J. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. (2000) *Clin Pharmacol Ther* 68:384–390.
14. Hustert E., Haberl M., Burk O., et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11:773–779.
15. Kim K.A., Park P.W., Lee O.J., et al. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:87–93.
16. Kitzmiller J.P., Luzum J.A., Baldassarre D., et al. CYP3A4*22 and CYP3A5*3 are associated with increased levels of plasma simvastatin concentrations in the cholesterol and pharmacogenetics study cohort. *Pharmacogenetics and Genomics* 2014, 24:486–491
17. Kivistö K.T., Niemi M., Schaeffeler E. et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004;14:523–5. [PubMed]
18. Li Y.P., Zhang L.R., Jia M., Hu X.J. CYP3A1*3 allele is associated with lipid-lowering efficacy of simvastatin and atorvastatin in Chinese women. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:181–8. [PubMed]
19. Fiegenbaum M., da Silveira F.R., Van der Sand C.R., et al. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther* (2005) 78: 551–558.
20. Elens L., Becker M.L., Hufroid V., et al. Novel CYP3A4 intron 6 single nucleotide polymorphism is associated with simvastatin-mediated cholesterol reduction in the Rotterdam study. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21:861–866.
21. Wang D., Guo Y., Wrighton S.A., et al. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J*. 2011, 11, 274–286.
22. Sata F., Sapone A., Elizondo G. et al. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:48-56.
23. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348:6
24. Bailey K.M., Romaine S.P., Jackson B.M. et al. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010. 3:276-285.
25. Skottheim I.B., Gedde-Dahl A., Hejazifar S. et al. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 2008;33:317–325.
26. Pasanen M.K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. SLC01B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:873-879
27. Link E., Parish S., Armitage J. et al. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359:789-799. online publication 9 July 2014. doi:10.1038/clpt.2014.125
28. Niemi M. Transporter Pharmacogenetics and Statin Toxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010;87:130–133
29. Lee C.A., O'Connor M.A., Ritchie T.K. et al. Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) in Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions: Practical Recommendations for Clinical Victim and Perpetrator Drug-Drug Interaction Study Design. *Drug Metab. Dispos.* 2015 43:490-509
30. Kondo C., Suzuki H., Itoda M. et al. Functional analysis of SNPs variants of BCRP/ABCG2. *Pharm Res*. 2004;21:1895–1903.
31. Morisaki K., Robey R.W., Ozvegy-Laczka C. et al. Single nucleotide polymorphisms modify the transporter activity of ABCG2. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56:161–172.
32. Zhang W., Yu B.N., He Y.J. et al. Role of BCRP 421C_A polymorphism on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese males. *Clin Chim Acta*. 2006;373:99 –103.
33. Keskitalo J.E., Zolk O., Fromm M.F. et al. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:197–203.
34. Poirier A., Portmann R., Cascais A.C. et al. The need for human breast cancer resistance protein substrate and inhibition evaluation in drug discovery and development: why, when, and how? *Drug Metab Dispos* 2014 42:1466–1477
35. Gazzero P., Proto M.C., Gangemi G., et al. Pharmacological Actions of Statins: A Critical Appraisal in the Management of Cancer. *Pharmacol Rev* 2012; 64:102–146
36. Keskitalo J.E., Pasanen M.K., Neuvonen P.J., Niemi M. Different effects of the ABCG2 c.421C>A SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin. *Pharmacogenomics* 2009;10:1617–1624.
37. Robey R.W., To K.K., Polgar O., et al. ABCG2: a perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009 61, 3–13.
38. Imai Y., Nakane M., Kage K. et al.: C421A polymorphism in the human breast cancer resistance protein gene is associated with low expression of Q141K protein and low-level drug resistance. *Mol. Cancer Ther.* 2002. 1,611-616.
39. Sari F.M., Yanar H.T., Ozhan G. Investigation of the functional single nucleotide polymorphisms in the BCRP transporter and susceptibility to colorectal cancer. *Biomedical Reports* 2015.3:105-109.
40. Lee William M. Medical progress. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-85.
41. Kock K., Brouwer K.L.R. A Perspective on Efflux Transport Proteins in the Liver. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Nov; 92(5): 599–612.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ СИЛДЕНАФИЛОМ У БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ СТАТУС, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРАВЫХ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ СОПРЯЖЕНИЕ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва

Martynyuk T.V., Dadacheva Z.H., Paramonov V.M., Saidova M.A., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.

THE EFFICACY OF SILDENAFIL THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION OF DIFFERENT ETIOLOGY: INFLUENCE ON THE CLINICAL, FUNCTIONAL, HEMODYNAMIC STATUS, STRUCTURE AND FUNCTION OF THE RIGHT AND LEFT HEART, RIGHT VENTRICULAR-ARTERIAL COUPLING

The Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить эффективность терапии силденафилом при ЛГ различной этиологии, ее влияние на клинико-функциональный и гемодинамический статус, структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца, сердечно-сосудистое (СС) сопряжение у больных с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и хронической тромбоемболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материал и методы: в исследование включено 29 пациентов с ИЛГ в возрасте $42,8 \pm 10,6$ лет, 28 больных с ХТЭЛГ в возрасте $43,4 \pm 10,4$ лет II-IV функционального класса (ФК) (ВОЗ), получавших стабильную в течение 3 мес. стандартную терапию (антикоагулянты, диуретики, гликозиды) и антагонисты кальция. Силденафил назначался в стартовой дозе 10 мг 3 раза в сутки для оценки переносимости терапии с дальнейшим титрованием дозы через 1 нед. от начала лечения до 20 мг 3 раза в сут. Длительность лечения составила 16 недель.

Исходно и через 16 недель оценивались ФК и тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), проводились трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и катетеризация правых отделов сердца (КПОС).

Результаты: обе группы были сопоставимы по исходным функциональным характеристикам: ФК, дистанции в Т6МХ и индексу Борга. При анализе структурно-функциональных показателей сердца по данным ЭхоКГ исходно у всех пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ выявлено выраженное ремоделирование серд-

SUMMARY

Aim: to study the efficacy of sildenafil therapy in pulmonary hypertension of different etiology, its influence on the clinical, functional, hemodynamic status, structure and function of the right and left heart, right ventricular-arterial coupling (RVAC) in pts with idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Materials and methods: in the study we included 29 IPAH pts aged 42.8 ± 10.6 yrs, 28 CTEPH pts aged 43.4 ± 10.4 yrs II-IV functional class (FC) (WHO), receiving stable standard therapy (anticoagulants, diuretics, glycosides) and calcium channel blockers for at least 3 months.

Sildenafil was started at the dose of 10 mg TID to assess the tolerability for further titration after 1 wk to 20 mg 3 times a day. The treatment duration was 16 wks. At baseline and at wk 16 FC (WHO), 6-minute walking test (6-MWT), transthoracic echocardiography (Echo) and right heart catheterization (RHC) were performed.

Results: both groups were comparable in baseline functional parameters: FC, the distance in 6-MWT, Borg index. The analysis of baseline structural and functional cardiac parameters by Echo in IPAH and CTEPH pts revealed pronounced cardiac remodeling as compared to the control group. All pts had criteria precapillary PH by RHC with comparable systolic pulmonary artery pressure (SPAP), mean pulmonary artery pressure (PAPm), cardiac output (CO) and index (CI), pulmonary vascular resistance

ца по сравнению с контрольной группой (КГ), при сравнении 2-х групп ЛГ достоверных различий не выявлено. По данным КПОС у всех пациентов имелись критерии прекапиллярной ЛГ, обе группы были сопоставимы по уровню систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и среднего давления в легочной артерии (ДсрЛА), сердечного выброса (СВ) и индекса (СИ), легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), за исключением диастолического давления в легочной артерии (ДДЛА), которое в группе ИЛГ оказалось выше ($38,3 \pm 13,7$ мм рт. ст.), чем в группе ХТЭЛГ ($31,5 \pm 8,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$).

На фоне терапии силденафилом в обеих группах отмечалось улучшение функционального статуса, гемодинамических показателей и параметров ремоделирования сердца. Спустя 16 недель терапии силденафилом в группе ИЛГ отмечался прирост дистанции в Т6МХ на 114 м, а в группе ХТЭЛГ на 108 м. На фоне лечения силденафилом у всех пациентов с ИЛГ отмечалось достоверное снижение СДЛА, ДсрЛА, уменьшение размеров правого желудочка (ПЖ) при улучшении сократительной функции ПЖ – FAC и TAPSE, увеличение СС-сопряжения за счет снижения жесткости ЛЖ. Размеры камер сердца уменьшились в равной степени в обеих группах. Исключение составил ИЭ ЛЖ, который достоверно улучшился только в группе ХТЭЛГ. При КПОС в обеих группах отмечено значимое снижение СДЛА, срдЛА, ДДЛА, ЛСС, увеличение СВ, СИ, УО. В группе ХТЭЛГ наблюдалось более выраженное снижение ЛСС, СДЛА и достоверное улучшение SvO₂.

Выводы: 1. У больных ИЛГ и ХТЭЛГ с сопоставимым исходным клинико-функциональным и гемодинамическим статусом по данным ЭхоКГ не выявлено достоверных различий при оценке выраженности патологического ремоделирования сердца, нарушений систолической функции правого желудочка и диастолической функции правого и левого желудочков сердца. При оценке СС-сопряжения по данным ЭхоКГ у больных ЛГ независимо от этиологии выявлено снижение этого показателя за счет существенного повышения жесткости левого желудочка Es. 2. У больных ИЛГ и ХТЭЛГ 16-недельная терапия силденафилом оказала положительный клинический и гемодинамический эффект в виде прироста дистанции в Т6МХ, уменьшения одышки по Боргу, улучшения показателей ЭхоКГ и КПОС. В обеих группах больных терапия силденафилом привела к достоверному уменьшению жесткости ЛЖ. 3. У пациентов ХТЭЛГ по сравнению с группой ИЛГ наблюдалось более выраженное снижение ЛСС, СДЛА и достоверное улучшение SvO₂ по данным КПОС. Достоверное уменьшение ИЭ ЛЖ отмечено только в группе ХТЭЛГ.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, силденафил

(PVR) except for diastolic PAP (DPAP), which was higher in IPAH group (38.3 ± 13.7 mm Hg vs 31.5 ± 8.9 mm Hg in CTEPH group ($p < 0.05$).

Sildenafil therapy resulted in the marked improvement of functional and hemodynamic status, cardiac remodeling parameters in both groups. To wk 16 IPAH pts achieved the 114m increase in 6-MWT as compared with 108m in CTEPH group. IPAH pts demonstrated the significant decrease in SPAP, PAPm, reduce of right ventricular (RV) size and improvement of contractile function - FAC and TAPSE, increase of RVAC by reducing LV stiffness. Eccentricity index of LV improved significantly only in CTEPH pts. Positive dynamic in RHC data (significant decrease of SPAP, PAPm, DPAP, PVR, increase of CO, CI, stroke volume). CTEPH pts showed a greater reduction in PVR, SPAP and significant SvO₂ improvement.

Conclusion: 1. In pts with IPAH and CTEPH of comparable baseline clinical, functional and hemodynamic status we found no significant differences in the severity of cardiac remodeling, RV and LV systolic and diastolic function. Regardless of etiology RVAC was reduced due to the significant increase of LV stiffness- Es. 2. 16-wk sildenafil therapy in pts with IPAH and CTEPH resulted in the positive dynamic of 6-MWT distance, dyspnea index, Echo data including LV stiffness. 3. In CTEPH group as compared with IPAH pts we found the more marked reduction in PVR, PASP and significant improvement SvO₂ by RHC. The significant decrease in Es was observed only in CTEPH pts.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil

Сведения об авторах:

Дадачева Заира Хаджимурадовна	аспирант отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ; 8-926-022-01-01; d.zaira2010@yandex.ru; graduate student of the department of hypertension of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Парамонов Виталий Михайлович	аспирант лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ; 8-915-284-57-69; paramonov.v.m@mail.ru; PhD student Laboratory of pulmonary hypertension General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Саидова Марина Абдулатиповна	Профессор, д.м.н. руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования отдела новых методов диагностики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, тел. 8-495-414-63-57, m.saidova@gmail.com, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Professor, Doctor of Medical Sciences, the Head of Ultrasound Laboratory of the Department of New Diagnostic Methods of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Наконечников Сергей Николаевич	Д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-61-18, snn_cardio@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, Professor, Deputy Director General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Чазова Ирина Евгеньевна	И.о. генерального директора ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, директор НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, руководитель отдела гипертензии, акад. РАН, профессор, д.м.н.; 8-495-415-52-05; chazova@hotmail.com, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Acting Director General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, Director of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov, Head of Department of Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Мартынюк Тамила Витальевна	Руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, д.м.н.; 8-495-414-64-50; trukhiniv@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, leading researcher, head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a

✉ trukhiniv@mail.ru

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Парамонов В.М. и соавт. Эффективность терапии силденафилом у больных с легочной гипертензией различной этиологии: влияние на клинико-функциональный и гемодинамический статус, структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца, сердечно-сосудистое сопряжение. Евразийский кардиологический журнал. 2017 Февр. 25; 1: 32-43

✉ trukhiniv@mail.ru

For citation: Martynyuk T.V., Dadacheva Z.H., Paramonov V.M. et al. The efficacy of sildenafil therapy in patients with pulmonary hypertension of different etiology: influence on the clinical, functional, hemodynamic status, structure and function of the right and left heart, right ventricular-arterial coupling. Eurasian heart journal. 2017 Feb 25; 1: 32-43 [in Russian]

Современная специфическая терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) способна замедлить темпы прогрессирования этого тяжелого заболевания, улучшить функциональные возможности и прогноз больных [1-3]. Эти эффекты достигаются за счет воздействия препаратов на три мишени патогенеза: активацию системы эндотелина-1 подавляют антагонисты рецепторов эндотелина, дефицит эндогенного простаглицлина преодолевается при применении стабильных его аналогов, а дефицит оксида азота (NO) – ингибиторов фос-

фодиестеразы типа 5 (ИФДЭ5) и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы [4,5].

Хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) представляет собой особую, потенциально излечимую патологию с помощью хирургического лечения – операции тромбэдартерэктомии [6,7]. Однако по результатам Европейского регистра операбельными являются примерно 60% пациентов [8]. В патогенезе неоперабельных форм важную роль играет дистальная васкулопатия за счет дисфункции

эндотелия, когда включаются характерные для ЛАГ патофизиологические механизмы [6]. Вместе с тем, не все классы ЛАГ-специфической терапии доказали клиническую эффективность при неоперабельных формах ХТЭЛГ [1,8].

В 2011 г. для лечения пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) Фармкомитетом РФ был одобрен ИФДЭ5 силденафил, который до настоящего времени является единственным представителем этого класса лекарственных препаратов [4]. Стандартная доза составляет 20 мг три раза в сутки.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности терапии силденафилом у больных с ЛГ различной этиологии, ее влияния на клинико-функциональный и гемодинамический статус больных с идиопатической ЛГ (ИЛГ) и ХТЭЛГ, структурно-функциональное состояние и взаимосвязь правых и левых отделов сердца, сердечно-сосудистое сопряжение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

До включения в исследование пациентам с высокой ЛГ, госпитализированным для стационарного лечения в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование для верификации диагноза ИЛГ и ХТЭЛГ.

Критериями включения явились: возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ или ХТЭЛГ (неоперабельная форма); оценка гемодинамических параметров по данным катетеризации правых отдела сердца (КПОС) в течение последних 3 мес.; отрицательная острая фармакологическая проба на вазореактивность; функциональный класс (ФК) (ВОЗ) II-IV; прием стандартной лекарственной терапии ЛГ в течение последних 3-х мес.; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии. **Критериями исключения** были: возраст <18 лет; ЛГ вследствие поражения сердца, лёгких, смешанная форма; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; хроническая обструктивная болезнь легких (FEV1 <70% от должного), рестриктивные заболевания легких (TLC <70% от должного); АГ или систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ); изменения лекарственной терапии в течение последних 3-х мес., прием антагонистов рецепторов эндотелина, простаноидов, ингаляционного NO, ИФДЭ-5 в течение последних 3-х месяцев.

Всего в исследование по изучению эффективности терапии силденафилом было включено 57 пациентов с ЛГ: 29 (50,8%) пациентов с ИЛГ (2 мужчины и 27 женщин) в возрасте от 19 до 62 лет; 28 (47,6%) пациентов с ХТЭЛГ (9 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 20 до 63 лет. Группа контроля состояла из 22 здоровых добровольцев (5 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 23 до 56 лет.

Таблица 1. Исходная характеристика групп больных с ЛГ

Показатели	ИЛГ	ХТЭЛГ
Возраст, лет	42,8±10,6	43,4±10,4
Пол, м/ж (п,%)	2(6,8)/ 27(93,1)	9 (33,3)/18 (66,6)
Длительность периода от дебюта 1-х симптомов, годы	2,1±0,8	1,8±1

Обе группы были сопоставимы по возрасту и длительности периода от дебюта 1-х симптомов, в них преобладали женщины. Различия между группами по полу соответствуют эпидемиологическим данным. Всем больным, соответствующим критериям включения/ исключения, назначался силденафил в стартовой дозе 10 мг 3 раза в сутки для оценки переносимости терапии с дальнейшим титрованием дозы через 1 нед. от начала лечения до 20 мг 3 раза в сутки. Длительность лечения составила 16 недель.

До начала лечения силденафилом, через 4 и 16 недель проводимой терапии у всех больных для оценки функционального состояния оценивался ФК в соответствии с классификацией ВОЗ, проводился Т6МХ с оценкой индекса одышки по Боргу, а также комплексная ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате системы GE Vivid 9 (США). Стандартный протокол ЭхоКГ-исследования включал следующие методики: двухмерная ЭхоКГ, режим M-mode, доплерэхокардиография (режим импульсно- и постоянно-волнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока. Проводились измерения размеров камер сердца, внутрисердечных структур, аорты и легочной артерии, исключалось наличие врожденных и приобретенных аномалий развития структур сердца. Оценивались следующие показатели: систолическое, среднее, диастолическое давление в ЛА, диаметр НПВ, диаметр левого предсердия (ЛП), аорты; конечно-диастолический (КДР ЛЖ) и конечно-систолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ), индекс эксцентричности (ИЭ), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО, КСО) ЛЖ, выносящий тракт ЛЖ, переднезадний размер ПЖ (ПЗР ПЖ), проксимальный и дистальный ВТПЖ, ТПСРПЖ, диаметр устья, ствола ЛА и ее ветвей; измеряли размеры и объемы обоих предсердий и желудочков, ФВ ЛЖ по Симпсону, FAC; TAPSE, пик E, пик A, их соотношение E/A.

Осуществлялась неинвазивная оценка легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), сердечного выброса (СВ). ЛСС оценивалось по формуле: $LCC = 80 (DsrLA - DZLA) / CB$, где DsrLA – среднее давление в ЛА; ДЗЛА – давление заклинивания ЛА, СВ – сердечный выброс. Для расчета ДЗЛА использовалась формула Nagueh: $DZLA = 1,9 + 1,24 \times (E/Em) + 1,9$, где E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, измеренная с помощью импульсно-волновой доплерографии, Em – максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана (МК).

Выполнялась количественная обработка ТМД с оценкой систолической и диастолической функции ПЖ в режиме off-line. Проводилась оценка глобальной и региональной сократимости продольных волокон миокарда (Tissue Velocity Imaging (TVI)), показатель деформации (Strain rate). Оценка глобальной функции производилась в области фиброзного кольца трикуспидального (ТК) и митрального (МК) на латеральной и септальной стенках. Оценка глобальной функции выполнена с помощью показателей стандартной ЭхоКГ: 1. индекс сократимости – FAC; 2. показатель экскурсии кольца ТК – TAPSE. Также оценивались показатель E' области кольца базально-среднего, апикального сегментов от латеральной стенки ПЖ и ЛЖ. Кроме этого, показатели транстрикуспидального потока и данным ТМД позволили рассчитать соотношение E/E', которое использовалось для оценки диастолической функции ПЖ. О дисфункции ПЖ говорили следующие показатели: соотношение E/A (<0,8 или >2,1), DT <120 мс, а также

соотношение $E/E' > 6$. При оценке региональной сократимости контрольный объем устанавливался по центру исследуемого сегмента, направление луча и исследуемой стенки было максимально параллельно (с погрешностью не более 20°).

Мы использовали метод определения сердечно-сосудистого (СС) сопряжения ЛЖ, предложенный Antonini-Canterin F. и Carerj S., и рассчитывали отношение жесткости аорты (E_a) к жесткости ЛЖ (E_s) [9]. Жесткость аорты определяли по формуле $E_a = \text{КСД ЛЖ} / \text{УО ЛЖ}$, где КСД – конечно-систолическое давление в ЛЖ, УО – ударный объем ЛЖ, E_a – жесткость аорты. Жесткость ЛЖ (E_s) рассчитывали по формуле – $\text{КСД ЛЖ} / \text{КСО ЛЖ}$, при этом КСД – конечно-систолическое давление ЛЖ = $0,9 \times$ систолическое АД. Величина СС-сопряжения рассчитывалась по формуле как отношение КСО ЛЖ к УО ЛЖ, где КСО – конечно-систолический объем ЛЖ, УО – ударный объем ЛЖ.

КПОС выполнялась до начала терапии силденафилом и спустя 16 недель на аппарате "PhilipsAllureFD 10" с пакетным обеспечением NaemoSphere. Во время исследования оценивались давление в правом предсердии (ДПП), давление в легочной артерии (систолическое (СДЛА), диастолическое (ДДЛА), среднее (Дср.ЛА), ДЗЛА, СВ (по методу Фика), ЛСС, насыщение кислородом артериальной и венозной крови.

Стандартная терапия в группе ИЛГ включала: варфарин 2,5-7,5 мг – у 28 (96,5%); эноксапарин – у 2 (3,4%); петлевые диуретики (фуросемид 20-100 мг; торасемид 2,5-10 мг) – у 12 (41,7%), верошпирон 50-200 мг- у 14 (48,3%), дигоксин 0,25мг – у 1 (2,9%) больного (рис. 1). Сопутствующую терапию в группе ХТЭЛГ составили следующие препараты: варфарин 2,5-7,5 мг – у 24 (88,6%); эноксапарин – у 6 (22,4%); петлевые диуретики (фуросемид 20-100 мг; торасемид 2,5-10 мг) – у 15 (51,7%), верошпирон 50-200 мг – у 14 (50%), дигоксин 0,25 мг – у 2 (7,14%), бисопролол 1,25 мг – у 3 (10,7%) больных (рис. 1). Для пациентов с ИЛГ целевыми уровнями МНО при назначении варфарина были 1,5-2,5, для пациентов с ХТЭЛГ – 2,5-3,5. Перечисленные лекарственные препараты в стабильных дозах больные получали в течение как минимум 3 мес., предшествующих включению в исследование.

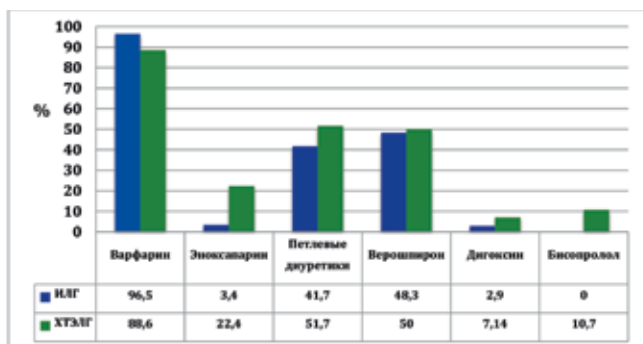


Рисунок 1. Стандартная лекарственная терапия у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica v.10 для Windows (StatSoftInc., USA). При нормальном распределении значения определялись среднее (M) и стандартное отклонение (σ). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Непараметрические статистические методы (критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона) применялись при отличии закона распределения исследуемых величин от нормального. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования проводилась сравнительная оценка исходных клинических показателей у 29 пациентов ИЛГ и 28 пациентов ХТЭЛГ. Обе группы были сопоставимы по исходным функциональным характеристикам: ФК, дистанции в Т6МХ и индексу Борга. Характеристика функционального статуса больных представлена в таблице 2.

Таблица 2. Исходная характеристика функционального статуса у больных с ЛГ

Показатели	Группа ИЛГ, (n=29)	Группа ХТЭЛГ, (n=28)	p
ФК (ВОЗ)	2,85±0,6	3±0,4	>0,05
Т6МХ, метры	329±106	319,4±100	>0,05
Одышка по Боргу, баллы	3,1±1,2	3,5±0,9	>0,05

В обеих группах не было больных с I ФК. Процентное распределение больных по ФК (ВОЗ) в группах ИЛГ и ХТЭЛГ не имело различий, как показано на рисунке 2.

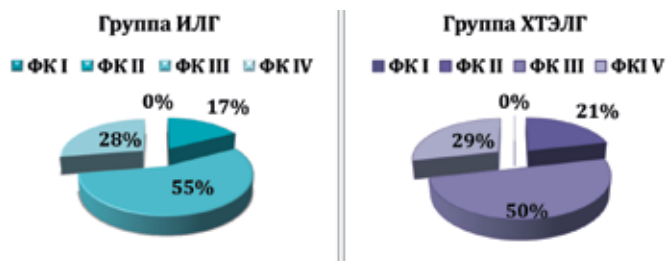


Рисунок 2. Исходный ФК (ВОЗ) у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ

Основные жалобы и клинические проявления, характерные для пациентов с ЛГ, представлены в таблице 3. При сравнении данных показателей между группами ИЛГ и ХТЭЛГ достоверных различий получено не было.

Таблица 3. Жалобы и клинические проявления у больных ИЛГ и ХТЭЛГ

Жалобы	Группа ИЛГ	Группа ХТЭЛГ
Одышка	100	100
Головокружение, %	90	92
Боли в сердце, %	65	67
Сердцебиение, %	79	75
Синкопе, %	24	28
Отеки, %	58	60
Гепатомегалия, %	34	42
Гидроперикард, %	11	21

При сравнительном анализе структурно-функциональных показателей сердца по данным эхокардиографии исходно у всех пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ отмечалась характерная картина: гипертрофия и дилатация ПЖ с признаками его перегрузки объемом и давлением, уменьшение объема ЛЖ, дилатация ствола ЛА и ее ветвей. Параметры ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ представлены в таблице 4.

В обеих группах отмечалось увеличение ПЖ и ПП; уменьшение ЛЖ, увеличение ИЭ. Как в группе ИЛГ, так и ХТЭЛГ отмечалось уменьшение объемов ЛЖ (КДО, КСО и УО) при сохранной систолической функции ЛЖ ($\text{ФВ ЛЖ} > 60$). Выраженность

гипертрофии миокарда ПЖ, степень дилатации ствола ЛА и степень относительной недостаточности ТК также были сопоставимы в обеих группах больных.

Таким образом, у больных ИЛГ и ХТЭЛГ выявлено выраженное ремоделирование сердца по сравнению с контрольной группой (КГ), однако при сравнении этих групп между собой достоверных различий получено не было.

Таблица 4. Параметры эхокардиографии больных с ИЛГ и ХТЭЛГ

Показатели	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28	Контрольная группа (КГ), n= 22
СПП, см	23,4±7,07*	23,9±6,95*	12±1,56
ПЗР ПЖ, см	3,8±0,64*	3,7±0,62*	2,4±0,22
БР ПЖ, см	4,8±0,66*	4,75±0,55*	3,4±0,21
ВТПЖ прокс., см	4,07±0,65*	3,94±0,47*	3,2±0,5
СПЖ диаст., см	29,3±6,7*	30,2±5,9*	16±2,44
ТПСПЖ, см	0,71±0,13*	0,69±0,11*	0,1±0,07
КДРЛЖ, см	3,86±0,64*	3,98±0,6*	4,6±0,36
ИЭ ЛЖ	1,46±0,30*	1,42±0,25*	1,01±0,03
КСО ЛЖ, мл	21,5±5,47*	24,5±8,8*	41±5,1
КДО ЛЖ, мл	61,4±17,7*	64,2±19,8*	98±22,7
ЛА ствол, см	3,26±0,63*	3,05±0,35*	2,0±0,5

Примечание:* $p < 0.05$ по сравнению с КГ, ^ по сравнению групп ИЛГ с ХТЭЛГ

У больных ИЛГ и ХТЭЛГ отмечалось существенное повышение систолического (СДЛА) и среднего давления (ДсрЛА) в ЛА, определенного по данным ЭхоКГ по сравнению с КГ (табл. 5). В обеих группах наблюдалось сопоставимое увеличение ЛСС до 1208±638 и 1153±424 дин*сек/см⁵, соответственно, в группах ИЛГ и ХТЭЛГ. ДЗЛА в пределах нормальных значений. УО ПЖ в группе ХТЭЛГ был достоверно выше, чем в группе ИЛГ ($p < 0.05$).

Таблица 5. Внутрисердечная гемодинамика по данным доплерэхокардиографии у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ

Показатели	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28	КГ, n=22
ТК недостаточность, степень	2,27±0,73*	2,26±0,63*	1±0,7
СДЛА, мм рт. ст.	89,3±19,5*	91,2±18,8*	22,5±3,46
ДсрЛА, мм рт. ст.	55,1±14,09	55,4±9,53	<18
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,1±1,5	7,64±1,74	<10
ЛСС, дин *сек/см ⁵	1208±638	1153±424	<240
УО ЛЖ, мл	45,4±10,7*	46,9±12,2*	65,1±4,3
УО ПЖ, мл	49,9±16,6*^	60,8±11,8*^	64,1±4,9

Примечание:* $p < 0.05$ по сравнению с КГ, ^ по сравнению групп ИЛГ с ХТЭЛГ

При оценке исходных показателей центральной гемодинамики у больных ИЛГ и ХТЭЛГ отмечалось выраженное повышение давления в ЛА и по данным КПОС. У всех пациентов, включенных в исследование, имелись критерии прекапиллярной ЛГ (ДсрЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст.). Больные обеих групп были сопоставимы по уровню СДЛА и ДсрЛА, СВ и СИ, ЛСС (табл. 6). Исключение составило ДДЛА, которое в группе ИЛГ оказалось выше (38,3±13,7 мм рт. ст.), чем в группе ХТЭЛГ (31,5±8,9 мм рт. ст., $p < 0,05$).

Таблица 6. Исходная характеристика гемодинамики пациентов ИЛГ, ХТЭЛГ по данным КПОС

Показатель	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28
СДЛА, мм рт. ст.	82,5±21,7	84,9±18,6
ДДЛА, мм рт. ст.	38,3±13,7*	31,5±8,9
СрДЛА, мм рт. ст.	49,4±16,4	51,7±10,2
СВ, КПОС, л/мин	3,2±0,77	3,5±0,82
СИ, л/мин/м ²	1,86±0,56	1,96±0,53
УО, мл.	45,03±14,6	50,1±14,2
ДПП, мм рт. ст.	9,65±5,1	8,85±3,79
ЛСС, дин*сек/см ⁵	1315±680	1181±4,73
ДЗЛА, мм рт. ст.	6,34±2,8*	4,96±2,04
SvO ₂ , %	56,1±9,64	55,6±8,7

Примечание:* $p < 0.05$ по сравнению с группой ИЛГ

На фоне терапии силденафилом в обеих группах отмечалось улучшение функционального статуса, гемодинамических показателей и параметров ремоделирования сердца. Спустя 16 недель терапии силденафилом в группе ИЛГ отмечался прирост дистанции в Т6МХ на 114 м, а в группе ХТЭЛГ на 108 м. При сравнении средних дельт от 16 недели к исходным значениям, достоверной разницы динамики дистанции при Т6МХ в обеих группах не получено (табл. 7). Положительная динамика Т6МХ сопровождалась уменьшением степени одышки по Боргу в обеих группах.

Спустя 16 недель терапии силденафилом пациенты с ИЛГ распределились по ФК следующим образом: I ФК – 12%, II ФК – 62,5%, III ФК – 25%, IV ФК – 0% (рис. 3). Все пациенты с IV ФК через 16 недель терапии соответствовали III ФК, значительная часть пациентов достигла ФК II.

Процентное распределение больных ХТЭЛГ по ФК до лечения было следующим: I ФК – 0%, II ФК – 21,4%, III ФК – 50%, IV ФК – 28,5%. К 16 неделе лечения наблюдалась положительная динамика в виде достоверного улучшения ФК: I ФК – 28,5%, II ФК – 42,8%, III ФК – 28,5%, IV ФК – 0% (рис. 3).

Динамика выраженности процессов ремоделирования сердца и параметров гемодинамики на основании традиционной ЭхоКГ у больных, получавших терапию силденафилом, представлена в таблице 7. На фоне лечения силденафилом у всех пациентов с ИЛГ отмечалось улучшение исследуемых показателей по данным ЭхоКГ. Так, спустя уже 4 недели проводимой терапии отмечалось снижение СДЛА с 89,3±19,3 мм рт. ст. до 84,9±16,7 мм рт. ст. ($p > 0,05$). К 16 неделе проводимой терапии отмечалось достоверное снижение СДЛА на 12,7 мм рт. ст. (абсолютное значение 76,6±12,9, $p < 0,01$) и ДсрЛА на 8,3 мм рт. ст. (с 55,1±14,0 мм рт. ст. до 46,8±12,7 мм рт. ст., $p < 0,05$). Несмотря на значимое снижение давления в ЛА, степень трикуспидальной регургитации практически не уменьшилась, достигнуто достоверное увеличение УО и КДР ЛЖ.

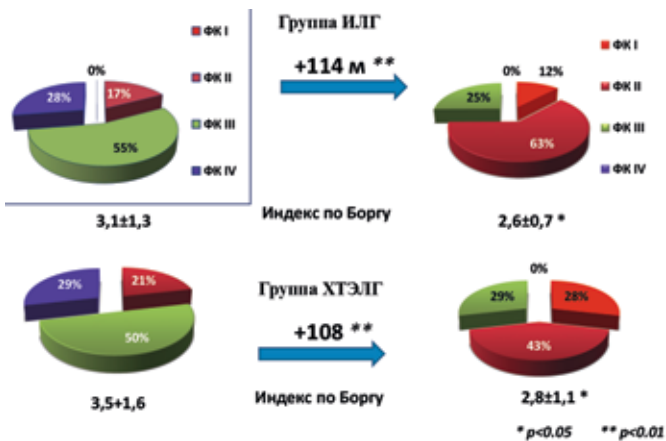


Рисунок 3. Динамика ФК у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ на фоне 16-недельной терапии силденафилом

Через 16 недель терапии силденафилом у больных ИЛГ было выявлено достоверное увеличение УО ЛЖ с $45,4 \pm 10,7$ мл до $52,9 \pm 9,1$ мл ($p < 0,01$), КДР с $3,8 \pm 0,64$ см. до $4,2 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), КСО с $21,5 \pm 5,4$ мл до $26 \pm 5,7$ ($p < 0,01$), которые все же оставались ниже нормальных значений. ФВ ЛЖ, которая исходно была в пределах нормальных значений, что характерно для пациентов ИЛГ, спустя 16 недель терапии увеличилась с $63,5 \pm 4,9$ % до $66,2 \pm 5,5$ %. 16 недельная терапия силденафилом привела к изменению параметров: ПЗР ПЖ с $3,8 \pm 0,6$ см уменьшился до $3,6 \pm 0,6$ см ($p < 0,05$) и апикальный размер ПЖ с $4,8 \pm 0,6$ см уменьшился до $4,6 \pm 0,6$ см ($p < 0,05$). Выявлено улучшение сократительной функции ПЖ – TAPSE увеличился с $1,3 \pm 0,2$ см до $1,6 \pm 0,2$ см ($p < 0,05$), FAC – с $25,8 \pm 6,0$ % до $34,2 \pm 5,6$ ($p < 0,01$). Тем не менее, показатели TAPSE и FAC оставались ниже нормальных значений. Позитивное влияние терапии силденафилом выразилось также в изменении показателя СС-сопряжения и жесткости ЛЖ. Отмечалось некоторое увеличение СС-сопряжения с $0,4 \pm 0,1$ до $0,5 \pm 0,09$ ($+0,1$,

$p < 0,05$) и значимое снижение жесткости ЛЖ с $4,7 \pm 0,9$ до $3,9 \pm 0,6$ ($-0,8$, $p < 0,01$), что, по всей видимости, отражает улучшение функции ЛЖ: увеличение УО, сократительной функции. Однако эти показатели также остались ниже нормальных значений. Показатель Ea изменился недостоверно.

В результате 16-недельной терапии силденафилом в группе ХТЭЛГ также отмечалась положительная динамика показателей ЭхоКГ (табл. 7). Отмечалось существенное снижение СДЛА с $91,2 \pm 18,8$ мм рт. ст. до $75,6 \pm 20,3$ мм рт. ст. ($-15,63$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и ДсрЛА с $55,4 \pm 9,5$ мм рт. ст. до $44,3 \pm 9,9$ мм рт. ст. ($-11,33$ мм рт. ст., $p < 0,01$). Уменьшение степени трикуспидальной регургитации было незначительным (с $2,2 \pm 2,2$ до $1,9 \pm 0,7$, $p > 0,05$). На фоне терапии силденафилом в группе ХТЭЛГ отмечалось улучшение не только УО ЛЖ (с $49,9 \pm 12,2$ мл до $56,2 \pm 11,4$ мл, $p < 0,05$), как в группе ИЛГ, но и УО ПЖ (с $60,8 \pm 11,8$ мл до $69,4 \pm 14,6$ мл, $p < 0,05$).

Исходно обе группы имели одинаковые ПЗР и БР ПЖ, однако в группе ХТЭЛГ, спустя 16 недель терапии, достоверно уменьшился только БР ПЖ ($-0,3$ см, $p < 0,05$). У больных в результате терапии силденафилом выявлено улучшение сократительной функции ПЖ в виде увеличения TAPSE (с $1,3 \pm 0,1$ см до $1,5 \pm 0,2$ см, $p < 0,05$) и увеличения FAC (с $28,4 \pm 8$ % до $37,4 \pm 6,9$ %, $p < 0,05$). Получена положительная динамика показателей, характеризующих изменение левых отделов сердца, таких как КДР и ИЭ. Отмечено увеличение КДР с $3,9 \pm 0,6$ см до $4,3 \pm 0,5$ см ($p < 0,05$), и уменьшение ИЭ с $1,5 \pm 0,2$ см до $1,2 \pm 0,2$ см ($p < 0,05$). Через 16 недель терапии в группе ХТЭЛГ значение жесткости ЛЖ достоверно снизилось с $4,5 \pm 1,2$ до $3,6 \pm 0,7$.

Анализ результатов КПОС при 16-недельной терапии у больных ИЛГ показал значимое снижение СДЛА с $82,5 \pm 21,7$ мм рт. ст. до $70,8 \pm 15,4$ мм рт. ст. ($-11,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$), ДсрЛА с $49,4 \pm 16,5$ мм рт. ст. до $39,1 \pm 13,7$ мм рт. ст. (-10 мм рт. ст., $p < 0,05$), ДДЛА с $38,3 \pm 13,7$ мм рт. ст. до $30,5 \pm 12,1$ мм рт. ст. ($-8,3$ мм рт. ст., $p < 0,05$), ЛСС с $1368,1 \pm 680$ дин *сек/см⁵

Таблица 7. Сравнение групп ИЛГ и ХТЭЛГ на терапии

Показатели	ИЛГ исходно	ИЛГ 16 недель	ХТЭЛГ исходно	ХТЭЛГ 16 недель
Т6МХ, м	329,7±106,9	443,0±77,4	319,5±105,7	427,3±54,8
Данные ЭхоКГ:				
БР ПЖ, см	4,8±0,6	4,5±0,6*	4,7±0,5	4,4±0,5 *
ПЗР ПЖ, см	3,8±0,6	3,6±0,6*	3,7±0,6	3,4±0,5
СПП, см	23,4±7,0	22±6,3	23,9±6,9	21,6±6,2
ТПСПЖ, см	0,7±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,09
TAPSE ПЖ, см	1,3±0,2	1,6±0,28 *	1,3±0,1	1,5±0,2 **
FAC ПЖ, %	25,8±6,0	34,2±5,6 **	28,4±8	37,4±6,9 **
ИЭ ЛЖ	1,4±0,30	1,3±0,2	1,5±0,2	1,2±0,1 **
СС-сопряжение	0,4±0,1	0,5±0,09	0,4±0,1	0,5±0,1
Данные КПОС:				
СДЛА, мм рт. ст.	82,5±21,7	70,8±15,4 *	84,9±18,6	70,7±20,6 **
ДсрЛА, мм рт. ст.	49,4±16,5	39,1±13,7 *	51,7±10,2	40,6±12,5 **
ДДЛА, мм рт. ст.	38,3±13,7^	30,5±12,1 **^^	31,5±8,9^	23,3±9,4 **^^
ЛСС	1368,1±680	1051±465,5*	1181±473	779,9±385,7 **
СВ, л/мин	3,2±0,77	3,6±1*	3,5±0,8	4,0±0,8 *
SV02, %	56,1±9,6	58,7±10,4	55,6±8,7	62,2±8,2 *

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходом,

** $p < 0,01$ по сравнению с исходом, ^ по сравнению групп ИЛГ с ХТЭЛГ исходно, ^^ по сравнению групп ИЛГ с ХТЭЛГ на лечении.

Таблица 8. Сравнение дельт показателей теста 6-минутной ходьбы, ЭхоКГ и КПОС в результате терапии силденафилом в группах ИЛГ и ХТЭЛГ

Δ от 16 недели к исходным значениям	Группа ИЛГ	Группа ХТЭЛГ	p
Δ Т6МХ	96,3	115,1	>0,05
Данные ЭхоКГ:			
Δ ПЗР ПЖ	-0,2	-0,4	>0,05
Δ СПП	-1,92	-3,6	>0,05
Δ БР ПЖ	-0,3	-0,5	>0,05
Δ ТПС ПЖ	-0,01	-0,02	>0,05
Δ FAC ПЖ	8,6	7,1	>0,05
Δ TAPSE ПЖ	0,18	0,11	>0,05
Δ ИЭ ЛЖ	-0,13	-0,23	<0,05
Δ СС-сопряжение	0,05	0,05	>0,05
Данные КПОС:			
Δ СДЛА	-11,5	-18	<0,05
Δ ДсрЛА КПОС	-9,5	-12,7	<0,05
Δ ДДЛА КПОС	-7,4	-10,4	>0,05
Δ ЛСС КПОС	-266	-405	<0,05
Δ СВ КПОС	0,4	0,3	>0,05

Примечание: $p > 0,05$ - Δ на лечении в группах ИЛГ и ХТЭЛГ достоверно не различны, $p < 0,05$ - Δ на лечении в группах ИЛГ и ХТЭЛГ достоверно различны

до $1051 \pm 465,5$ дин *сек/см⁵ (-317 , $p < 0,05$), увеличение СВ с $3,2 \pm 0,77$ л/мин до $3,6 \pm 1$ л/мин ($+0,4$, $p < 0,05$), УО с $45,0 \pm 14,7$ до $52,1 \pm 14^*$ ($+7,1$, $p < 0,05$) (табл. 7,8). По данным КПОС значение СИ после лечения силденафилом составило $2,1 \pm 0,9$ л/мин/м², а ДПП достигло нормальных значений, снизившись с $9,6 \pm 5,1$ мм рт. ст. до $5,7 \pm 1,9$ ($p < 0,01$).

Выраженное снижение ДЛА в группе ХТЭЛГ спустя 16 недель проводимой терапии, было подтверждено и данными КПОС (табл. 7). Так, СДЛА в среднем снизилось с $84,9 \pm 18,6$ мм рт. ст. до $70,7 \pm 20,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), ДДЛА с $31,5 \pm 8,9$ мм рт. ст. до $23,3 \pm 9,4$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), ДсрЛА с $51,7 \pm 10,2$ мм рт. ст. до $40,6 \pm 12,5$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Отмечено также достоверное снижение ЛСС с 1181 ± 473 дин *сек/см⁵ до $779,9 \pm 385,7$ дин *сек/см⁵ ($p < 0,01$), и ДПП с $8,8 \pm 3,7$ мл до $5,5 \pm 2,4$ мл ($p < 0,05$). 16 недельная терапия силденафилом привела к увеличению УО с $50,1 \pm 14,2$ мл до $57,1 \pm 12,4$ мл ($p < 0,05$) и СВ с $3,5 \pm 0,8$ л/мин до $4,0 \pm 0,8$ л/мин ($p < 0,05$).

В группах ИЛГ и ХТЭЛГ достоверно снизилось СДЛА по данным КПОС. Так, в группе ИЛГ снижение составило $-11,7$ мм рт. ст., в группе ХТЭЛГ $-14,2$ мм рт. ст. (табл. 7). При сравнении средних дельт СДЛА от 16 недели к исходу, также обнаружены достоверные различия. Размеры камер сердца на терапии уменьшились в равной степени в обеих группах. Исключение составил ИЭ ЛЖ, который достоверно улучшился только в группе ХТЭЛГ, что было подтверждено при статистическом анализе дельт. ДсрЛА в обеих группах также снизилось достоверно, на $-10,3$ мм рт. ст. и $-11,1$ мм рт. ст. в группе ИЛГ и ХТЭЛГ, соответственно. ЛСС в группе ХТЭЛГ снизилось на -402 дин *сек/см⁵, против -317 дин *сек/см⁵ в группе ИЛГ, дельты достоверно различались. Достоверное улучшение сатурации венозной крови кислородом на терапии отмечалось только в группе ХТЭЛГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании у больных ИЛГ и ХТЭЛГ в сравнительном аспекте были проанализированы результаты 16-недельной патогенетической терапии ИФДЭ5 силденафилом. На первом этапе был проведен анализ исходных данных клиничко-функционального и гемодинамического статуса больных ИЛГ и ХТЭЛГ, а также структурно-функционального состояния и взаимосвязи правых и левых отделов сердца, сердечно-сосудистого сопряжения. В обеих группах выявлялись характерные для пациентов с ЛГ жалобы и клинические проявления. При сравнении частоты клинических проявлений и данных осмотра между группами ИЛГ и ХТЭЛГ, достоверных различий получено не было, что соответствует данным литературы [1,4]. Одышка отмечалась у 100% пациентов в группах ИЛГ и ХТЭЛГ, головокружение – у 90% и 92% больных, соответственно, боли в сердце – у 65% и 67%, сердцебиение – у 79% и 75%, синкопальные состояния – у 24% и 28% больных. Высокая частота и широкий спектр жалоб, выявленных на момент включения больных в исследование, соответствует длительности ИЛГ и ХТЭЛГ – $2,1 \pm 0,8$ и $1,8 \pm 1$ года. На развернутую стадию заболевания указывает частое выявление в группах ИЛГ и ХТЭЛГ при осмотре и ЭхоКГ признаков ПЖ сердечной недостаточности – периферических отеков (58% и 60%), гепатомегалии (34% и 43%), гидроперикарда (11% и 21%). При валидации опросника для скрининга ЛАГ и ХТЭЛГ проводился анализ симптомов у 81 больного ИЛГ и 36 больных ХТЭЛГ. При ИЛГ и ХТЭЛГ наиболее частой комбинацией клинических симптомов явились

одышка (99% и 97%, соответственно), утомляемость (99% и 83%), сердцебиение (61% и 58%) [10]. Синкопе достоверно чаще отмечались при ИЛГ (29%) в сравнении с группой ХТЭЛГ (8%). Отеки на момент верификации диагноза чаще определялись при ХТЭЛГ (56% и 44%), чем в группе ИЛГ. Эти различия можно объяснить тем, что в нашу работу включались больные с большей длительностью заболевания, на что указывает высокая частота проявлений ПЖ сердечной недостаточности.

У пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ при проведении трансторакальной ЭхоКГ исходно мы отметили характерные признаки ЛГ такие, как гипертрофия и дилатация правых отделов сердца, компрессия ЛЖ дилатированным ПЖ. Пациенты обеих групп исследования были сопоставимы по размерам камер и объемам сердца – ПЖ и ПП. У больных ИЛГ и ХТЭЛГ было определено нарушение сократительной функции ПЖ при оценке показателя FАС по сравнению с КГ. Андреева Ю.А. и соавт. при оценке структурного состояния и систолической функции ПЖ у больных с ЛГ различной этиологии также описывали наиболее выраженное нарушение процессов ремоделирования в группах ИЛГ и ХТЭЛГ. У этих пациентов в сравнении с группами ЛГ вследствие ХОБЛ и ЛАГ на фоне системной склеродермии определялось наибольшее увеличение правых отделов сердца при уменьшении левых и снижении систолической функции ПЖ в соответствие с наибольшим уровнем СДЛА [11].

Средние значения TAPSE, отражающего глобальную сократимость ПЖ, были ниже, чем в контроле, без достоверных различий между группами ИЛГ и ХТЭЛГ. При изучении региональной систолической функции миокарда ПЖ у больных с ЛГ определялось уменьшение систолических скоростей от базальных сегментов к верхушечным, что было показано в ряде исследований [11-13]. При этом минимальные показатели во всех сегментах боковой стенки ПЖ обнаруживались у больных с ИЛГ.

По нашим данным при импульсно-волновом доплеровском исследовании транстрикуспидального потока у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ была выявлена «псевдонормальная» диастолическая функция ПЖ, что ранее было показано у больных ЛАГ различной этиологии, ХТЭЛГ и ЛГ вследствие ХОБЛ [11].

Известно, что в дебюте заболевания отмечаются нарушения диастолической функции ПЖ по типу замедленной релаксации. Они усугубляются по мере прогрессирования дилатации ПЖ, развития изменений в его миокарде дистрофического и фиброзного характера, что приводит к нарушению наполнения ПЖ. В дальнейшем, страдает диастолическая функция ЛЖ вследствие сдавления его гипертрофированным и дилатированным ПЖ, при наличии «парадоксального» движения МЖП, которое выявлялось у большинства наших пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ без значимых различий в зависимости от этиологии ЛГ. Хотя при ИЛГ в отличие от ассоциированных форм ЛАГ и ХТЭЛГ описывается наиболее выраженное нарушение геометрии ЛЖ вследствие парадоксального движения межжелудочковой перегородки [14].

При ЛГ различной этиологии описаны особенности взаимодействия правого и левого желудочка. По результатам ЭхоКГ наиболее выраженное ремоделирование правых отделов сердца среди больных с ЛГ выявлено при ИЛГ [15].

На нарушение процессов ремоделирования сердца у наших больных с различными формами ЛГ указывало уменьшение размеров КДР ЛЖ и увеличение ИЭ в обеих группах по сравнению с КГ. Как в группе ИЛГ, так и в группе ХТЭЛГ

отмечалось снижение КДО, КСО и УО при сохранной систолической функции ЛЖ. При оценке ФВ ЛЖ у пациентов с ИЛГ существенно не отличалась от таковой у больных с ХТЭЛГ и КГ. В работе Raymond R.J. и соавт. у больных с ЛАГ также выявлялась сохранная систолическая функция ЛЖ [16]. По данным доплеровского исследования трансмитрального потока снижение показателя $E/A < 1$ было обнаружено в обеих группах ЛГ без достоверных различий между ними. В литературе описываются выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ при исследовании трансмитрального потока у больных с ИЛГ [17].

С учетом вовлеченности ЛЖ в патологический процесс при ЛГ различной этиологии мы изучали сердечно-сосудистое сопряжение – феномен, который отражает взаимодействие ЛЖ с артериальной системой. В физиологических условиях он обеспечивает должный прирост СВ за счет регуляции системного АД и соответствующего увеличения ЧСС и, в свою очередь, зависит от функции сердца и сосудов, в которые осуществляется выброс крови. Если проблеме сердечно-сосудистого сопряжения при артериальной гипертонии посвящены единичные работы, подтверждающие клиническое значение этой взаимосвязи, то подобные взаимосвязи не изучались при ЛГ [9]. В обеих группах ЛГ независимо от этиологии исходно были получены достоверно более низкие и сопоставимые показатели сердечно-сосудистого сопряжения по сравнению с КГ. Показатели жесткости аорты E_a находились в пределах нормальных значений в обеих группах, но были достоверно выше, чем в КГ. Повышенные по сравнению с КГ значения E_s , отражающего жесткость ЛЖ, установлены как в группе ИЛГ, так и в группе ХТЭЛГ [18].

Нарушение СС-сопряжения, увеличение жесткости ЛЖ у пациентов с ЛГ отражает ухудшение систолической функции ЛЖ, а также динамику дилатации камер сердца. Оценка сердечно-сосудистого сопряжения с помощью современных методов ЭхоКГ у больных ЛГ необходима для установления взаимосвязи правых и левых отделов сердца.

По данным КПОС гемодинамический профиль в целом в группах ИЛГ и ХТЭЛГ оказался сопоставимым по уровням ДЛА, СВ и СИ, ЛСС. При манометрии определялись значительно повышенные уровни СДЛА в обеих группах, несколько выше у больных с ХТЭЛГ. ДДЛА, напротив, оказалось достоверно выше в группе ИЛГ. Полученные данные в группе ИЛГ соответствовали результатам первого регистра больных с первичной ЛГ NIN (США) по оценке гемодинамических параметров на момент установления диагноза, а также регистров, проведенных в последующие годы [4].

В нашем исследовании больные ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ получали 16-недельную патогенетическую терапию ИФДЭ5 силденафилом. Роль эндогенного оксида азота (NO) в патогенезе ЛАГ и ХТЭЛГ связана с комплексным воздействием на сосудистый тонус, активность тромбоцитов и лейкоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, а также иммунный и воспалительный ответ [1,4,19]. Механизм действия ИФДЭ5 осуществляется за счет ингибирования цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5. Уменьшение деградации цГМФ приводит к вазодилатирующему эффекту за счет расслабления гладкомышечных клеток легочных сосудов и активации калиевых каналов, а также антипролиферативному эффекту вследствие активации цГМФ-зависимых киназ [1,2].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у больных ЛАГ ИФДЭ5 доказали способность улучшать функ-

циональные возможности, показатели легочной гемодинамики, уменьшать выраженность ремоделирования легочных сосудов. У больных с ЛАГ в единственном РКИ SUPER-1 изучалось влияние 12-недельной терапии силденафилом в различных дозах на функциональный и гемодинамический статус больных [20]. При ХТЭЛГ выполнялись неконтролируемые исследования по оценке клинической эффективности силденафила [21].

Для первичной оценки переносимости терапии всем больным из 2-х групп назначалась терапия силденафилом в стартовой дозе 10 мг 3 раза в сутки. В дальнейшем через 1 неделю после начала лечения осуществлялась титрация дозы до 20 мг 3 раза в сутки. Поскольку исходно больные в группах ЛГ были сопоставимы по клиническому статусу, параметрам ЭхоКГ и гемодинамики, представлялось возможным оценить клинические результаты лечения силденафилом у больных в зависимости от этиологии ЛГ. В группе ИЛГ исходно преобладали больные с ФК III (55,1%) и IV (27,5%). Спустя 16 недель терапии силденафилом преобладающим стал ФК II (62,5%), только у 25% отмечался ФК III, ни у одного больного не сохранился ФК IV. Положительная динамика дистанции в Т6МХ сопровождалась уменьшением степени одышки к 16 неделе лечения.

Наши результаты подтверждаются данными ключевого РКИ SUPER-1, которое внесло важный вклад в доказательную базу, необходимую для официального одобрения препарата у больных с ЛАГ [20]. Оно было выполнено по дизайну двойного слепого, многоцентрового исследования с целью изучения эффективности и безопасности силденафила в дозах 20, 40 и 80 мг 3 раза в сутки в сравнении с плацебо. В исследовании SUPER-1 преобладали больные ИЛГ (63%), преимущественно ФК II-III. Следует отметить быстрое наступление эффекта: повышение толерантности к физическим нагрузкам у наших больных отмечалось уже к 4 неделе лечения, как и в РКИ SUPER-1. В последнем улучшение дистанции в Т6МХ в течение 12 недель составило, в среднем, +45 м. Более значительный прирост Д6МХ у наших пациентов видимо был обусловлен значительной долей больных с выраженным нарушением функционального статуса – 82% больных имели ФК III и IV.

В группе ХТЭЛГ в нашем исследовании также преобладали тяжелые больные с ФК III (50%) и IV (28,5%). Только 21,4% больных до лечения силденафилом имели ФК II. Спустя 4 недели проводимой терапии была замечена тенденция к улучшению ФК: 4% больных относились к ФК I, 17% - к ФК II, 65% - ФК III и 14% больных – ФК IV. К 16 неделе лечения в группе ХТЭЛГ также наблюдалась значительная положительная динамика с достижением ФК I и II у 28,5%, и 42,8% пациентов соответственно. ФК III сохранился у 28,5%, доля ФК IV составила 0%. Значительное увеличение толерантности к физической нагрузке у 28 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в результате 16-недельной терапии силденафилом подтверждалось динамикой дистанции в Т6МХ: +17 м к 4-й неделе терапии и далее +107 м при снижении степени одышки по Боргу к 16 неделе терапии.

Важно отметить, что в группе ИЛГ мы отметили значительное улучшение Т6МХ уже на ранних сроках лечения силденафилом в отличие от группы ХТЭЛГ. В литературе имеются указания, что различные ЛАГ-специфические препараты у больных с неоперабельной формой ХТЭЛГ оказываются менее эффективными, чем при ЛАГ, в плане улучшения функционального статуса больных. Так, H.A. Ghofrani и соавт., обсуждая результаты 12-недельного РКИ фазы II с примене-

ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Ревацио® эффективен и безопасен у пациентов с легочной гипертензией.¹⁻⁴

- Повышает переносимость физических нагрузок^{1,2}
- Улучшает ФК ЛГ¹⁻³
- Повышает выживаемость^{1,4}
- Хорошо переносится¹

Начать и продолжить
с уверенностью

Ревацио®
силденафила цитрат
таблетки 20 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ РЕВАЦИО®

Торговое название: РЕВАЦИО® **Международное непатентованное название:** силденафил. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). **Показания к применению:** легочная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Веноокклюзионная болезнь легких. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме. Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, с гипотензивными средствами — стимуляторами гуанилатциклазы, такими как ризицилат. Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериальной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит). Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Инсулт или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.). Лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет. С осторожностью: I или IV функциональные классы легочной гипертензии. Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходящего тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. эритромицином, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и с-задерживающими. Совместное применение с индукторами изофермента СYP3A4. **Применение при беременности и в период лактации:** поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное

молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь, рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с другими препаратами для лечения легочной гипертензии следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы. **Побочное действие:** нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемия, диарея, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неутонченный синусит, неутонченная анемия, задержка жидкости, бессонница, тревожность, неутонченные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотобоязнь, хроматопсия, цианопсия, восстановление глаз, покраснение глаз, неутонченный ринит, кашель, заложенность носа, неутонченный бронхит, носовое кровотечение, неутонченный гастрит, неутонченный гастроинтестинальный дискомфорт, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость во рту, алопеция, эритема, ночные поты, миалгия, боль в спине, гинекомастия, лихорадка. **Особые указания:** во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и ридикулярной легочной гипертензии, не проводились.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренной МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренная МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016. 2. Gale N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;363:2148-2157. 3. Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 1010 All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010. 4. Lewis J, Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2. Chest. Prepublished online May 5, 2011; DOI 10.1378/ches.110-0969.



ООО «Пфайзер»:
Россия, 112123, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

нием стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата у 42 больных с ХТЭЛГ и 33 больных с ЛАГ, подчеркнули, что новый препарат впервые продемонстрировал сопоставимый прирост дистанции в Т6МХ в группах ХТЭЛГ и ЛАГ (+64,3 м по сравнению с плацебо и +73,5 м, соответственно). Медиана Д6МХ увеличивалась у пациентов ХТЭЛГ и ЛАГ ФК II-III (+55 м и 57 м, соответственно, $p < 0,0001$) [22].

В открытом неконтролируемом клиническом исследовании Reichenberger F. и соавт. оценивали результаты лечения силденафилом в суточной дозе 50 мг у 104 неоперабельных пациентов ХТЭЛГ в возрасте 62 ± 11 года [23]. Исходно, как и в нашем исследовании, пациенты имели низкий ФК (ФК III-IV у 95% больных). Исходная Д6МХ 310 ± 11 м увеличилась до 361 ± 15 м к 3 месяцу лечения, до 366 ± 18 м к 12 месяцу лечения, то есть по мере увеличения длительности терапии прирост Д6МХ становился более заметным.

В работе Condliffe R. и соавт. у 148 больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ с исходно значительно повышенным ЛСС и средним ДЛА (1098 дин/см/с-5 и 49 мм рт. ст., соответственно) через три месяца лечения силденафилом наблюдали прирост Д6МХ у большинства больных в среднем на 30 м. Большинство больных (90%) получали ЛАГ-специфическую терапию ИФДЭ5 и антагонистами рецепторов эндотелина. Этот эффект сохранялся на протяжении 24 месяцев [24]. Выживаемость пациентов через 3 года наблюдения составила 70%.

Полученные результаты указывают на комплексный механизм положительного эффекта силденафила. Существенный вклад вносит вазодилатирующий эффект, на что указывает быстрое улучшение толерантности к физическим нагрузкам уже к 4 неделе от начала лечения. Влияние препарата на ремоделирование сосудов при ЛАГ и ХТЭЛГ с развитием дистальной васкулопатии на уровне прекапиллярного русла видимо дополняется прямым воздействием на сократительную функцию сердца, учитывая повышение ФАС и ФВ ЛЖ у больных, получавших силденафил. Улучшение показателя СС-сопряжения и жесткости ЛЖ у больных с ЛГ на фоне терапии силденафилом отражает улучшение ФК, толерантности к физическим нагрузкам и может свидетельствовать о регрессе процессов ремоделирования сердца.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИЛГ и ХТЭЛГ с сопоставимым исходным клинико-функциональным и гемодинамическим статусом по данным ЭхоКГ не выявлено достоверных различий при оценке выраженности патологического ремоделирования сердца, нарушений систолической функции правого желудочка и диастолической функции правого и левого желудочков сердца. При оценке СС-сопряжения по данным ЭхоКГ у больных ЛГ независимо от этиологии выявлено снижение этого показателя за счет существенного повышения жесткости левого желудочка Es.

2. У больных ИЛГ и ХТЭЛГ 16-недельная терапия силденафилом оказала положительный клинический и гемодинамический эффект в виде прироста дистанции в Т6МХ, уменьшения одышки по Боргу, улучшения показателей ЭхоКГ и КПОС. В обеих группах больных терапия силденафилом привела к достоверному уменьшению жесткости ЛЖ.

3. У пациентов ХТЭЛГ по сравнению с группой ИЛГ наблюдалось более выраженное снижение ЛСС, СДЛА и достоверное улучшение SvO₂ по данным КПОС. Достоверное уменьшение ИЭ ЛЖ отмечено только в группе ХТЭЛГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galiè N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119.
2. А.В. Волков, Е.В. Николаева, Н.Н. Юдкина, др. Влияние терапии силденафилом на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (результаты проспективного наблюдения). *Терапевтический архив* 2015; 11:62-67. / A. V. Volkov, E. V. Nikolaeva, N. N. Judkina, dr. Vlijanie terapii sildenafilom na vyzhivaemost' pacientov s legochnoj arterial'noj gipertoniej, associirovannoj s sistemnymi zabolevanijami soedinitel'noj tkani (rezul'taty prospektivnogo nabljudenija). *Terapevticheskij arhiv* 2015; 11:62-67. [in Russian]
3. Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н., др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив* 2012; 5:24-28. / Volkov A.V., Martynjuk T.V., Judkina N.N., dr. Vyzhivaemost' pacientov s legochnoj arterial'noj gipertenziej, associirovannoj s sistemnoj sklerodermiej. *Terapevticheskij arhiv* 2012; 5:24-28. [in Russian]
4. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9:4-23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Careva N.A., dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii. *Terapevticheskij arhiv* 2014; 9:4-23. [in Russian]
5. Волков А.В., Юдкина Н.Н., Курмуков И.А., др. Влияние силденафила на клинические проявления и гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Системные гипертензии* 2014; 3:61-66. / Volkov A.V., Judkina N.N., Kurmukov I.A., dr. Vlijanie sildenafilom na klinicheskie projavlenija i gemodinamicheskie pokazateli u bol'nyh legochnoj arterial'noj gipertenziej, associirovannoj s sistemnymi revmaticheskimi zabolevanijami. *Sistemnye gipertenzii* 2014; 3:61-66. [in Russian]
6. Hooper MM, Madani MM, Nakanishi N, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 573-582.
7. Акчурин Р.С., Чазова И.Е., Мершин К.В., др. Случай сочетанного лечения тяжелой формы хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Медицинский совет* 2015; 8:10-13. / Akchurin R.S., Chazova I.E., Mershin K.V., dr. Sluchaj sochetannogo lechenija tjazhelej formy hronicheskoj tromboembolicheskoj legochnoj gipertenzii. *Medicinskij sovet* 2015; 8:10-13. [in Russian]
8. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени рабочей группы по разработке и подготовки текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив* 2016; 10: 63-74. / Chazova I.E., Martynjuk T.V. ot imeni rabochej gruppy po razrabotke i podgotovki teksta Rossijskih rekomendacij po diagnostike i lecheniju hronicheskoj tromboembolicheskoj legochnoj

- gipertenzii (II chast'). *Terapevlicheskiy arhiv* 2016; 10: 63-74. [in Russian]
9. Antonini-Canterin F., Carerj S., Di Bello V. et al. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur J Echocardiogr* 2009 10 (1): 36-43.
 10. Валиева З.С., Валеева Э.Г., Глухова С.И., др. Разработка скринингового опросника для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014;11(4):62-67. / Valieva Z.S., Valeeva Je.G., Gluhova S.I., dr. Razrabotka skringovogo oprosnika dlja uluchshenija rannej diagnostiki legochnoj arterial'noj gipertenzii. *Sistemnye gipertenzii*. 2014;11(4):62-67. [in Russian]
 11. Андреева Ю.А. Оценка структурно-функционального состояния правых отделов сердца по данным тканевой миокардиальной доплероэхокардиографии и нейрогуморального статуса у больных с легочной гипертензией различной этиологии и определение влияния на них терапии ингибитором АПФ мозексиприлом. Автореф. дисс. канд. мед. наук-М., 2010. / Andreeva Ju.A. Ocenka strukturno-funkcional'nogo sostojanija pravyh otdelov serdca po dannym tkanevoj miokardial'noj dopplerjehokardiografii i nejrogumoral'nogo statusa u bol'nyh s legochnoj gipertenziej razlichnoj jetiologii i opredelenie vlijanija na nih terapii ingibitorom APF mojeksiprilom. Avtoref. diss. kand. med. nauk- M., 2010. [in Russian]
 12. Saxena N, Rajagopalan N, Edelman K, Lopez-Candales A. Tricuspid annular systolic velocity: a useful measurement in determining right ventricular systolic function regardless of pulmonary artery pressures. *Echocardiography* 2006;23:750-5.
 13. Андреева Ю.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., др. Ремоделирование сердца и легочной артерии в зависимости от уровня натрийуретических пептидов и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с легочной гипертензией различной этиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008, №7, с.62-68. / Andreeva Ju.A., Saidova M.A., Martynjuk T.V., dr. Remodelirovanie serdca i legochnoj arterii v zavisimosti ot urovnja natrijureticheskix peptidov i aktivacii renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy u bol'nyh s legochnoj gipertenziej razlichnoj jetiologii. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2008, №7, s.62-68. [in Russian]
 14. Gan CT, Lankhaar JW, Marcus JT, et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2006;290:H1528-33.
 15. Андреева Ю.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., др. Тканевая миокардиальная доплероэхокардиография в оценке функции правого желудочка у больных с легочной гипертензией различной этиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010, №4, 27-34. / Andreeva Ju.A., Saidova M.A., Martynjuk T.V., dr. Tkanevaja miokardial'naja dopplerjehokardiografija v ocenke funkcii pravogo zheludochka u bol'nyh s legochnoj gipertenziej razlichnoj jetiologii. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2010, №4, 27-34. [in Russian]
 16. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. // *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-1219.
 17. McGoon M.D. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 493-508.
 18. Gan CT, Lankhaar JW, Marcus JT, et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2006;290:H1528-33.
 19. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989; 3: 2007-2018.
 20. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
 21. Lang IM. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *EurRespirRev* 2009; 18: 24-28.
 22. H.A. Ghofrani, N. Galie, F. Grimminger, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-340.
 23. Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30:922-927.
 24. Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *AmJ Respir Crit Care Med* 2008;177:1122-1127.

Мамутов Р.Ш., Мамараджапова Д.А.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА И АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ НА СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ ПРИ 5 ЛЕТНЕМ ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ (ФРАГМЕНТ РЕГИСТРА ОКС/ОИМ)

Республиканский специализированный центр кардиологии,
г. Ташкент, Узбекистан

Mamutov R. SH., Mamaradjapova D.A.

THE PROGNOSTIC IMPORTANCE OF RISK FACTORS AND MEDICAL HISTORY DATA ON THE MORTALITY OF PATIENTS OF STABLE ANGINA AT 5 YEARS PROSPECTIVE STUDY (FRAGMENT OF THE REGISTER ACS/AMI)

Republican Specialized Center of Cardiology
Tashkent, Uzbekistan

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение исходов стабильной стенокардии за период пятилетнего проспективного наблюдения по данным Регистра острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда (ОКС/ОИМ) с оценкой прогностической значимости факторов риска и анамнестических данных на смертность.

Материал и методы. Анализировались результаты 5-летнего проспективного наблюдения за 196 больными, страдающими стабильной стенокардией, с оценкой влияния ФР и анамнестических данных на смертность, включенных в Регистр ОКС/ОИМ.

Результаты: Наиболее распространенным фактором риска ИБС среди пациентов, госпитализированных со стабильной стенокардией, была АГ (80,6%) и ГХ (39,3%). До поступления в стационар у более чем $\frac{3}{4}$ пациентов отмечалась стенокардия в анамнезе, более $\frac{2}{5}$ – перенесли ИМ, у $\frac{1}{4}$ – были признаки ХСН, $\frac{1}{4}$ – страдали СД.

За период пятилетнего проспективного наблюдения за 196 больными со стабильной стенокардией у 54 (29,6%) развился ОИМ, из которых в 24% отмечался смертельный исход. Пятилетняя смертность у больных стабильной стенокардией составила 23,5%, при этом основной причиной смерти (63%) была ОССН. За 5 лет проспективного наблюдения показано, что наличие ХСН и СД у больных, имеющих в анамнезе ИМ, характеризуется неблагоприятным прогнозом в отношении смертности.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, прогноз, проспективное пятилетнее наблюдение, инфаркт миокарда.

SUMMARY

Aim: Studying of outcomes of stable angina during five years' prospective study according to the Register of an acute coronary syndrome and an acute myocardial infarction (ACS/AMI) with an assessment of the prognostic importance of risk factors and medical history data on mortality.

Material and Methods: In this paper we studied the results of 5-year prospective study of 196 patients suffering from stable angina, with the assessment of the impact of risk factors and medical history data on mortality from stable angina according to register ACS / AMI.

Results. The most common risk factor for CHD among hospitalized patients with stable angina, hypertension was (80.6%) and GC (39.3%). Prior to admission in more than $\frac{3}{4}$ patients had angina before, more than $\frac{2}{5}$ suffered MI earlier, there were $\frac{1}{4}$ signs of CHF, $\frac{1}{4}$ suffered from diabetes.

During the period of the five-year prospective study of 196 patients with stable angina in 54 patients (29.6%) developed acute myocardial infarction and of which 24% was observed in death. Five-year mortality in patients with stable angina - 23.5%, with the main cause of death (63%) were acute heart failure. For 5 years of prospective study, the presence of heart failure and diabetes, and patients with a history of myocardial infarction is associated with a poor prognosis for mortality with stable angina.

Key words: stable angina, prognosis, five-year prospective study, myocardial infarction.

Сведения об авторах:

Мамутов Рефат Шукриевич	Д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Республиканского специализированного центра кардиологии, тел. (99871) 237-36-88, 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осие, д. 4; MD, Professor, Head of the prevention of cardiovascular diseases Republican Specialized Center of Cardiology, tel. (99871) 237-36-88, 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, st. Osie, house 4
Автор, ответственный за связь с редакцией: Мамараджапова Дилором Абдуллаевна	К.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Республиканского специализированного центра кардиологии, тел. (99893) 558-45-17, факс (99871) 234-16-67, 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осие, д. 4; PhD, Senior Researcher of the prevention of cardiovascular diseases Republican Specialized Center of Cardiology, tel. (99893) 558-45-17, fax: (99871) 234-16-67, 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, st. Osie, house 4, e-mail: dmamaradzhapova@mail.ru

✉ dmamaradzhapova@mail.ru

✉ dmamaradzhapova@mail.ru

Для цитирования: Мамутов Р.Ш., Мамараджапова Д.А. Прогностическая значимость факторов риска и анамнестических данных на смертность больных стабильной стенокардией при 5 летнем проспективном наблюдении (фрагмент регистра ОКС/ОИМ). Евразийский кардиологический журнал. 2017 Февр. 25; 1: 44-48

For citation: Mamutov R. SH. Mamaradzhapova D.A. The prognostic importance of risk factors and medical history data on the mortality of patients of stable angina at 5 years prospective study (fragment of the register ACS/AMI). Eurasian heart journal. 2017 Feb 25; 1: 44-48 [in Russian]

АКТУАЛЬНОСТЬ

«Эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний» (ССЗ), которая более 50 лет продолжается во многих экономически развитых странах, в настоящее время имеет разнонаправленную тенденцию: если в одних странах отмечается снижение смертности и заболеваемости от ССЗ, то в других странах продолжается рост этих заболеваний и смертность от них. Основной вклад в смертность от ССЗ вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным эпидемиологических исследований, распространенность ИБС составляет 11% среди взрослого населения [3,4]. Стабильная стенокардия является начальным проявлением ИБС примерно в половине случаев, до 50% больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в анамнезе имеют стенокардию напряжения.

По данным Европейской ассоциации кардиологов распространенность стенокардии в популяционных исследованиях увеличивается с возрастом и составляет от 0,1-1% среди женщин в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-70 лет, у мужчин от 2-5% (45-54 лет) до 10-20% (65-74 лет).

В большинстве Европейских стран, приблизительно 20-40 тыс. лиц на 1 миллион в популяции страдает стенокардией [5,6]. Данные Фремингемского исследования свидетельствуют, что для мужчин и женщин, страдающих стабильной стенокардией, 2-летняя частота ОИМ и сердечно-сосудистой смерти составляет 14,3 и 5,5% у мужчин и 6,2% и 3,8%, соответственно, для женщин. Однако внутри популяции со стабильной стенокардией индивидуальный прогноз может варьировать значительно, по крайней мере, в 10 раз, в зависимости от исходных клинических, функциональных и анатомических факторов. Следовательно оценка прогноза – важная составная часть ведения больных со стабильной стенокардией [1,3]

Цель исследования: изучение исходов стабильной стенокардии за период пятилетнего проспективного наблюдения

по данным Регистра острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда с оценкой прогностической значимости факторов риска и анамнестических данных на смертность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Базой для настоящего исследования послужили данные когортного проспективного исследования за больными, включенными в «Регистр острого инфаркта миокарда и острых коронарных синдромов (ОИМ/ОКС) в одном из районов г. Ташкента».

В регистр включались пациенты, госпитализированные по поводу ОКС/ОИМ в лечебно-профилактические учреждения одного из районов г. Ташкента (по данным службы «03», поликлиник и амбулаторной службы) или умершие от этой патологии (по данным бюро СМЭ и ЗАГС), обработанные в соответствии с разработанным протоколом регистра ОКС/ОИМ. ОИМ диагностировался на основании общепринятых критериев — типичное повышение и снижение в динамике маркеров повреждения миокарда (тропонин, креатинфосфокиназа (КФК), КФК МВ) с наличием хотя бы одного из следующих признаков:

1. типичный болевой синдром;
2. новый зубец Q на электрокардиограмме (ЭКГ);
3. динамика сегмента ST и/или зубца T на ЭКГ ишемического характера.

Диагноз ОИМ считался достоверным, если два из вышеперечисленных критериев являлись бесспорными и однозначно трактуемыми.

После включения в регистр больными заполнялась регистрационная карта с требуемыми данными. Получаемые персональные закодированные данные больных введены в электронную таблицу формата Excel. Сформирована база данных предстоящего регистра, включающая все сведения об ОКС/ОИМ, который позволяет проводить своевременную обработку информации и её анализ в динамике.

Статистическая обработка объединенной базы данных регистра осуществлялась с использованием методов вариационной статистики с вычислением средне-арифметических значений, доли, стандартной ошибки, моды, медианы, коэффициента вариации, а также для сравнения качественных параметров использовался критерий χ^2 , коэффициент Мак-Нимара.

Верификация причин смертности осуществлялась на основании врачебного свидетельства о смерти, согласно МКБ-10, и данных первичного обследования.

Всего в регистр ОКС/ОИМ включено 683 пациента, из них 406 (59,4%) больных были госпитализированы, среди них ОКС зарегистрирован в 303 (74,6%) случаях, в 196 (64,7%) случаях ОКС трансформировался как «стабильная стенокардия». В настоящей работе изучены результаты 5 летнего проспективного наблюдения за 196 больными, страдающими стабильной стенокардией, с оценкой влияния факторов риска (ФР) и анамнестических данных на смертность. При этом учитывались: артериальная гипертония (АГ), курение и гиперхолестеринемия (ГХ), ожирение (ИМТ >30 кг/м²), инфаркт миокарда и сахарный диабет (СД) в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включено 196 больных со стабильной стенокардией, в том числе 120 (61,2%) мужчин, 76 (38,8%) женщин, средний возраст которых составил 58,2±0,7 года.

Наиболее распространенным фактором риска ИБС среди пациентов, госпитализированных со стабильной стенокардией, была АГ (80,6%). Меньшая доля пациентов с ГХ (39,3%) у больных стабильной стенокардией по нашим данным объясняется, вероятно, низкой осведомленностью населения относительно важности данного показателя, так и доступностью исследования липидов крови. Так, у более чем 25% пациентов уровень холестерина до данной госпитализации не определялся.

Несмотря на то, что 2/3 больных были мужского пола, курильщиками на момент поступления себя считали только 22,9%, а 18,8% мужчины бросили курить до поступления в стационар. Доля пациентов с ожирением среди больных стабильной стенокардией составила 26,5%.

До поступления в стационар у более чем 3/4 пациентов отмечалась ранее стенокардия, более 2/5 перенесли ИМ, у 1/4 были признаки ХСН, 1/4 страдали СД.

Несмотря на большой удельный вес пациентов с наличием ИБС в анамнезе, принимающие лекарственные препараты, в особенности гиполипидемическую терапию до данной госпитализации, составили только 14,2% больных со стабильной стенокардией. Среди пациентов с сопутствующей АГ только 47,4% принимали хотя бы один антигипертензивный препарат (наиболее часто — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 37,9%).

Доля пациентов, которым до госпитализации проведено чрескожное (малоинвазивные и инвазивные) вмешательство (ЧКВ) со стабильной стенокардией составила 5,6%, а аортокоронарное шунтирование было только у одного больного.

За время стационарного лечения у больных стабильной стенокардией острых коронарных нарушений не наблюдалось, но после стационара за первые 6 месяцев у 29 больных (14,8%) развился ОИМ, из которых в 6 случаях отмечался смертельный исход. В следующие 6 месяцев ОИМ сформировался у 25 больных (12,8%), а смертельные случаи отмечены у 3 боль-

ных. В последующие 5 лет наблюдения у 4 больных (2,0%) развился ОИМ. Это объясняется, вероятнее всего, нерегулярным приемом рекомендуемых препаратов после стационара.

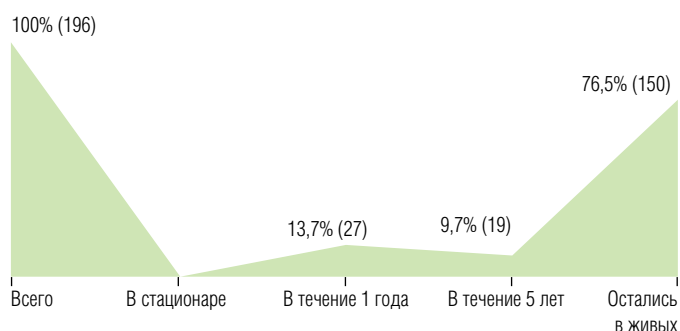
Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с наличием признака	
	п	%
Артериальная гипертония (АГ)	158	80,6
Гиперлипидемия	77	39,3
Курение в настоящее время	45	22,9
Бросили курить	31	18,8
Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м ²)	52	26,5
Сахарный диабет	53	27
Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе	86	43,9
Стенокардия в анамнезе	151	77
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в анамнезе	53	27
Черескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (в анамнезе)	11	5,6
Всего	196	100

За период 5-летнего проспективного наблюдения у 10 больных (5,1%) со стабильной стенокардией случилось острое нарушение мозгового кровообращения. У 28 (14,3%) больных проведено ЧКВ, и з которых у 20 больных отмечался стеноз коронарных артерий более 50%, у 3 (1,5%) больных проведено аортокоронарное шунтирование

По результатам нашего исследования, за период 5-летнего наблюдения среди 196 больных со стабильной стенокардией в 46 (23,4%) случаях отмечался летальный исход, из них в первый год наблюдения после выписки из стационара умерли 27 (13,7%), за 5 лет умерли 19 (9,7%) больных (рис. 1). Основной причиной смерти (63,0%) были острые сердечно-сосудистые нарушения (ОССН), около половины из них ОИМ (44,8%).

Рисунок 1. Исходы больных стабильной стенокардией при пятилетнем проспективном наблюдении



Практический интерес представляет изучение влияния факторов риска на смертность больных стабильной стенокардией. По результатам нашего исследования, за период 5-летнего проспективного наблюдения из 158 больных с АГ умерли 19,6% (n=31). Определенный вклад в смертность у

Доля умерших от стабильной стенокардии после выписки из стационара составила 13,8%, за 5 лет умерли 9,7%, что является сопоставимыми при сравнении с данными, полученными в крупных международных регистрах [12,13].

Таким образом, стабильная стенокардия является динамическим процессом и требует дальнейшего углубления представления о прогностической значимости стенокардии и неблагоприятно влияющих факторов риска. Значимость результатов исследования заключается в том, что выявление факторов риска, неблагоприятно влияющих на течение заболевания и прогноз жизни у больных со стабильной стенокардией, диктует необходимость своевременно выявить и устранить уже имеющиеся осложнения заболевания и предвидеть их развитие в последующем.

ВЫВОДЫ

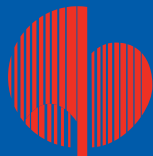
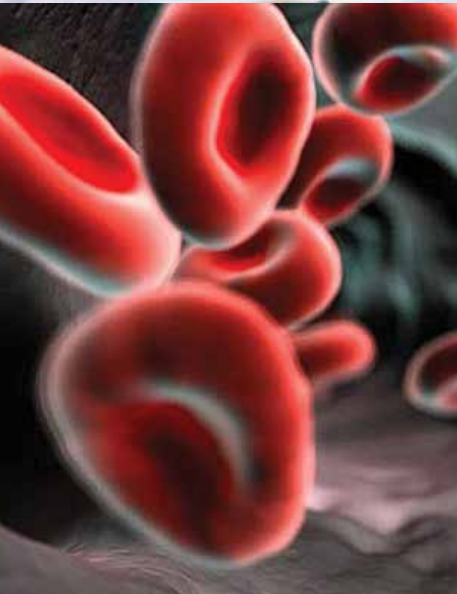
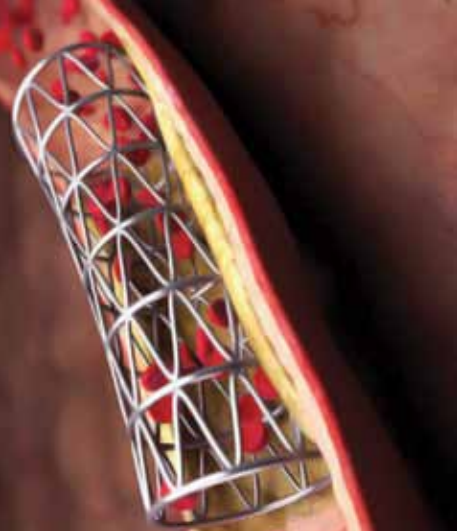
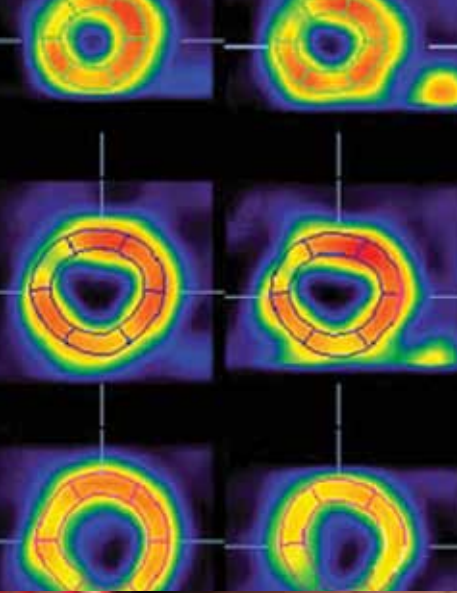
1. Наиболее распространенными ФР среди больных со стабильной стенокардией были АГ (80,6%), ГХ (39,3%), ожирение (26,5%) и курение у мужчин (22,9%)
2. За период пятилетнего проспективного наблюдения из 196 больных со стабильной стенокардией у 54 больных (29,6%) развился ОИМ, из которых в 24% отмечался смертельный исход.
3. Пятилетняя смертность у больных со стабильной стенокардией составила 23,5%, при этом основной причиной смерти (63%) были ОССН.
4. За 5 лет проспективного наблюдения показано, что наличие ХСН, СД у больных, с ИМ в анамнезе, имеет неблагоприятный прогноз в отношении смертности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М: Кардиоваскулярная терапия и профилактика; 2008. 6-Прилож.4. 6-40. / *Diagnostika i lechenie stabil'noj stenokardii. Rossijskie rekomendacii (vtoroj peresmotr)*. М: Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika; 2008. 6-Prilozh.4. 6-40. [in Russian]
2. Джусипов А.К., Беркинбаев С.Ф., Имантаева Г.М. Результаты открытого проспективного наблюдательного исследования «Оценка соблюдения существующих рекомендаций по ведению больных с острым коронарным синдромом: лечение в остром периоде и после выписки из стационара». *Терапевтический Вестник* 2008; 3: 15-20. / *Dzhusipov A.K., Berkinbaev S.F., Imantaeva G.M. Rezul'taty otkrytogo prospektivnogo nabljudatel'nogo issledovanija «Ocenka sobljudenija sushhestvujushih rekomendacij po vedeniju bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom: lechenie v ostrom periode i posle vypiski iz stacionara»*. *Terapevticheskij Vestnik* 2008; 3:15-20. [in Russian]
3. Курбанов Р.Д. Руководство по клинической кардиологии: г. Ташкент: Изд-во «Тиб китоб»; 2007; 139-163. / *Kurbanov R.D. Rukovodstvo po klinicheskoy kardiologii: g. Tashkent: Izd-vo «Tib kitob»*; 2007; 139-163. [in Russian]
4. Курбанов Р. Д., Киякбаев Г.К. Инфаркт миокарда «Прогноз жизни» г. Ташкент: Изд-во «Абу Али ибн. Сино»; 2001. 7-25. / *Kurbanov R. D, Kijakbaev G.K. Infarkt miokarda «Prognoz zhizni» g. Tashkent: Izd-vo «Abu Ali ibn. Sino»*; 2001. 7-25. [in Russian]
5. Лупанов В. П., Чотчаев Х.Х., Евстифеева С.Е. и др. Кли-

ническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения) *Тер. Арх.* 2002; 9: 13-20. / *Lupanov V. P., Chotchaev H.H., Evstifeeva S.E. et al. Klinicheskoe techenie zabolevanija i prognoz u bol'nyh ishemicheskoj bolezni serdca so stabil'noj stenokardiej, obuslovlennoj stenozirujushim koronarnym aterosklerozom (dannye 20-letnego nabljudenija)* *Ter. Arh.* 2002; 9: 13-20. [in Russian]

6. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). М: Кардиология; 2003; 5: 9-15. / *Oganov R.G., Lepahin V.K., Fitilev S.B. i dr. Osobennosti diagnostiki i terapii stabil'noj stenokardii v Rossijskoj Federacii (mezhdunarodnoe issledovanie ATP-Angina Treatment Pattern)*. М: Kardiologija; 2003; 5: 9-15. [in Russian]
7. Онучин С.Г., Елсукова О.С., Соловьев О.В., Онучина Е.Л. Поражение сердечно-сосудистой системы и возможности ее терапии у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической невропатией. М: Клиническая медицина; 2010; 1: 32-37. / *Onuchin S.G., Elsuкова O.S., Solov'ev O.V., Onuchina E.L. Porazhenie serdechno-sosudistoj sistemy i vozmozhnosti ee terapii u zhenshhin s saharnym diabetom 2-go tipa i diabeticheskoy nevropatiej*. М: Klinicheskaja medicina; 2010; 1: 32-37. [in Russian]
8. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.Н. Прогнозирование постгоспитальной летальности у мужчин и женщин, наблюдавшихся по поводу острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 2006; 3: 41-48. / *Sajgitov R.T., Glezer M.G., Semencov D.N. Prognozirovanie postgospital'noj letal'nosti u muzhchin i zhenshhin, nabljudavshihsa po povodu ostrogo koronarnogo sindroma*. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2006; 3: 41-48. [in Russian]
9. Barth J., Schumacher M., Herrman – Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta – analysis. *Psychosom. Med.* 2004; 66: 802-813
10. Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion Strategies in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (10): 917–29.
11. Brooks SC, Allan KS, Welsford M et al. Prehospital triage and direct transport of patients with ST-elevation myocardial infarction to primary percutaneous coronary intervention centres: a systematic review and meta-analysis. *CJEM* 2009; 11 (5): 481–92.
12. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006; 151(4): 786–10.
13. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post-acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 153(1): 29–35.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2017

X Всероссийский форум

**22-24 ноября 2017 г.
г. Москва**

Тезисы принимаются до 1 сентября 2017 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

Сергиенко В.Б., Валеева Э.Г.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Минздрава России, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,
г. Москва, Россия

Sergienko V.B., Valeeva E.G.

NUCLEAR IMAGING IN PULMONARY HYPERTENSION

Russian Cardiology Research and Production Complex
Ministry of Health, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены современные возможности методов радионуклидной диагностики при различных вариантах легочной гипертензии (ЛГ): вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) легких, радионуклидной вентрикулографии и ангиопульмонография, а также предложены новые возможности использования перфузионной ОЭКТ миокарда для оценки состояния правого желудочка при ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, радионуклидная диагностика.

SUMMARY

The review describes current possibilities of nuclear imaging methods in different types of pulmonary hypertension (PH): lung ventilation-perfusion scintigraphy and single photon emission computed tomography (SPECT), radionuclide ventriculography and angiography, as well as new potentials of myocardial perfusion SPECT for the evaluation of right ventricle.

Keywords: pulmonary hypertension, nuclear imaging.

Сведения об авторах:

Валеева
Эльвира Газинуровна

Аспирант отдела гипертонии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 8-495-414-64-50,
valeeva289@mail.ru, 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а;
PhD student, department of hypertension, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a

Автор, ответственный
за связь с редакцией:
Сергиенко
Владимир Борисович

Д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики института клинической
кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 8-495-414-63-11,
bsergienko@yandex.ru, 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а;
D.Sc., Prof., chief of the nuclear medicine department, Russian Cardiology Research and Production
Complex, Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a

✉ vbsergienko@yandex.ru

✉ vbsergienko@yandex.ru

Для цитирования: Сергиенко В.Б., Валеева Э.Г. Радионуклидная диагностика при легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2017 Февр. 25; 1: 50-56

For citation: Sergienko V.B., Valeeva E.G. Nuclear imaging in pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2017 Feb 25; 1: 50-56 [in Russian]

ВВЕДЕНИЕ

Современные методы радионуклидной диагностики играют важную роль в алгоритмах обследования пациентов с ЛГ. Эти методы позволяют оценивать легочную перфузию и вентиляцию, проходимость мелких бронхиол, функцию мукоцилиарного аппарата и альвеолярно-капиллярных мембран [1]. Учитывая тесную причинно-следственную связь легочной гипертензии с состоянием сердца, особенно его правых отделов, а также с такими патологическими состояниями, как врожденные пороки сердца и тромбозы легочной артерии (ТЭЛА), особую важность приобретает комплексное радионуклидное обследование с оценкой перфузии и сократимости миокарда. В диагностике и оценке течения состояний, связанных с легочной гипертензией, наиболее ценными являются следующие методы: перфузионная и вентиляционная сцинтиграфия легких, равновесная томовентрикулография (РТВГ), в том числе с ангиопульмонографией [2, 3]. В то же время, с учетом развития гибридных технологий и новых алгоритмов обработки, приводящих к существенному улучшению качества изображений, особую роль приобретают методы однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ), в том числе перфузионные исследования миокарда.

Перфузионная сцинтиграфия легких

В основе этого классического диагностического метода лежит временная эмболизация артериально-капиллярного русла легких после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) на основе меченых макроагрегатов или микросфер, чаще всего альбумина человеческой сыворотки, меченных технецием-99m (99mTc-МАО). Чем больше капилляров подвергается эмболизации, тем интенсивнее визуализируемое включение РФП в этой области легких. Наличие зон отсутствия или снижения накопления РФП свидетельствует о нарушении в них кровотока (перфузии). Исследование абсолютно безопасно, поскольку при его выполнении эмболизируется не более 0,1-0,3% объема капилляров, что, однако, достаточно для получения качественных диагностических изображений. Абсолютных противопоказаний для проведения перфузионной сцинтиграфии легких нет. РФП вводят внутривенно в положении пациента лежа на спине, что приводит к более равномерному его распределению по зонам, исследование выполняют через 1-10 минут после инъекции. Как правило, выполняется статическое исследование в 4 или 6 стандартных проекциях: передней и задней прямых, правой и левой латеральных, а также правой и левой передних косых. При необходимости более детальной визуализации, а также для совмещения с компьютерной томографией, выполняют исследование в томографическом режиме (ОЭКТ) при расположении детекторов под углом 180° друг к другу. Эффективная эквивалентная доза при этом не превышает 2 мЗв.

При визуальном анализе сцинтиграмм определяются границы легочных полей, оценивается равномерность распределения РФП в легких, отмечается локализация и размер дефектов накопления РФП. Передние и задние проекции по форме и положению напоминают рентгенологические изображения. Визуальная оценка сцинтиграмм основана на особенностях распределения РФП в легких, которое обусловлено физиологическим распределением кровотока. При исследовании в положении стоя получают наиболее естественную картину, обусловленную гравитацией. Оценка изображений в

различных проекциях необходима для исследования тех зон легких, которые экранируются сердцем, сосудистым пучком, диафрагмой или печенью. Количественный анализ перфузии легких включает в себя вычисление относительного распределения РФП по шести стандартным зонам Веста, с учетом нормального соотношения перфузии правого и левого легкого (около 55% и 45%).

Вентиляционная сцинтиграфия легких

Вентиляционная (ингаляционная) сцинтиграфия легких выполняется для определения структурно-функционального состояния бронхиального дерева. В настоящее время наиболее удобным РФП для вентиляционной сцинтиграфии легких является тонкодисперсный аэрозоль 99mTc-диэтилентриамино-пентаацетата (ДТПА). При 5-8-минутной ингаляции происходит его временное оседание на поверхности бронхиального дерева и альвеолярных протоков. Последующее проведение сцинтиграфии позволяет оценить распределение РФП по воздухоносным путям легких. Перспективным для этой цели является использование радиоаэрозольных наборов с небулайзером, в которых образуются частицы размером менее 2 мкм, что при ламинарном воздушном потоке обеспечивает их оседание именно в респираторных отделах легких.

Сцинтиграфия выполняется непосредственно после ингаляции и может состоять из нескольких этапов, в зависимости от клинических задач. Сначала обычно выполняется динамическая сцинтиграфия легких в течение 30 минут, что позволяет построить динамические кривые альвеолярно-капиллярной проницаемости. Перенос РФП из легочных альвеол в кровеносное русло осуществляется через альвеолярно-капиллярную мембрану путем пассивной диффузии. Скорость этого процесса может оказаться перспективным диагностическим показателем при интерстициальных заболеваниях легких, которые сопровождаются отеком, фиброзом и деструкцией капилляров с последующим увеличением диффузионного расстояния (толщины мембраны). Быстрое выведение микрочастиц аэрозоля объясняется, по-видимому, увеличением альвеолярно-капиллярной проницаемости. У здоровых людей период полувыведения (T1/2) составляет в среднем 53 мин, у здоровых курильщиков – 28 мин, при некоторых легочных инфекциях – до 5 мин, а при обструктивных и рестриктивных процессах может удлиняться. При легочной гипертензии T1/2 варьирует в зависимости от тяжести состояния. Данная количественная оценка позволяет выявлять степень нарушения структурно-функционального состояния легких при легочной гипертензии, позволяя объективно оценивать характер развития патологического процесса. На втором этапе записывают статические сцинтиграммы легких в четырех стандартных проекциях, что позволяет изучить особенности регионарной вентиляции. При патологии бронхолегочной системы обнаруживаются различной степени зоны гипо- или гиперфиксации аэрозоля локального или диффузного характера, а также неоднородность изображения легочного рисунка вплоть до выявления дефектов накопления РФП. Для частичной непроходимости бронхов характерна гиперфиксация аэрозолей в местах обструкции. Соответственно, дистальнее этого участка на периферии обычно выявляется зона гипофиксации препарата. Количественный анализ вентиляционных сцинтиграмм аналогичен таковому при перфузионном исследовании, при этом возможен расчет апикально-базального градиента вентиляции, отражающего нарушения перераспределения легочной вентиляции в верхних и нижних отделах легких.

Сопоставление перфузионной и вентиляционной сцинтиграфии легких

В норме вентиляционные и перфузионные сцинтиграммы легких соответствуют друг другу по форме и топографии. Любое нарушение капиллярного кровотока сопровождается изменением соотношений накопления РФП по полям и отделам легких, а также появлением визуальных дефектов перфузии. У больных с легочной гипертензией можно обнаружить как абсолютно неизмененную картину, так и небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушенной вентиляции (рис. 1). Вентиляционная и перфузионная сцинтиграфия легких являются методом установления клинического класса легочной гипертензии и методом выявления (исключения) ТЭЛА [4-6]. Высокая чувствительность метода, позволяющая визуализировать нарушения перфузии до развития клинических и рентгенологических признаков инфильтративных изменений легочной ткани, облегчает принятие решения о дальнейших лечебных мероприятиях.

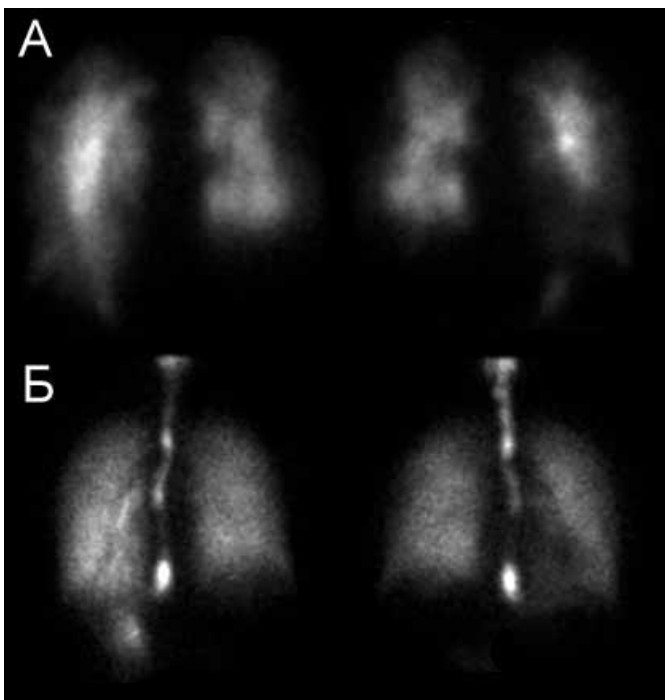


Рисунок 1. Сцинтиграфические признаки ХТЭЛА у пациента с ЛГ. Множественные дефекты перфузии (А) при отсутствии дефектов вентиляции (Б) легких

Наиболее информативно выполнение сцинтиграфии в первые минуты клинических проявлений заболевания. При ТЭЛА дефекты перфузии, как правило, краевые, треугольной (клиновидной) формы, с четкими контурами, они соответствуют дихотомии легочных артерий и могут быть достаточно крупными: субсегментарными, сегментарными или долевыми. В дифференциальной диагностике идиопатической легочной гипертензии и хронической тромбоэмболии чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, специфичность – 94-100% [7]. Нормальная картина легочной перфузии исключает ТЭЛА из дальнейшего клинического поиска. В пользу высокой вероятности ТЭЛА свидетельствуют дефекты перфузии больших размеров, а также единичные или множественные несовпадающие дефекты перфузии и вентиляции [8]. О среднем риске ТЭЛА свидетельствует небольшое несовпадение вентиляционных и перфузионных дефектов, а также небольшое количество зон аномального включения индикатора в легочную ткань. нор-

мальной вентиляции, чувствительность метода повышается до 100%. Острая ТЭЛА более вероятна, если дефекты перфузии выявляются при неизмененных данных рентгенографии, поскольку при рентгенографии дефекты перфузии визуализируются лишь в виде интерстициального отека, который развивается через сутки с начала клинической симптоматики.

Гибридные методы визуализации легких

Компьютерная томография (КТ) играет важную роль в дифференциальной диагностике легочной гипертензии. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, метод позволяет диагностировать интерстициальные заболевания легких, эмфизему, оценить состояние легочных полей, а также сердца и сосудов с помощью контрастирования полостей сердца и просвета сосудов при внутривенном введении контрастного вещества. КТ-картина хронической тромбоэмболии – полная окклюзия легочной артерии или ее ветвей, наличие эксцентрических дефектов вследствие тромбозов, реканализованные тромбы. В течение последнего десятилетия развитие новых визуализирующих технологий позволило объединить анатомические и функциональные методы в совмещенные системы визуализации, такие как однофотонная эмиссионная и компьютерная (ОЭКТ/КТ), позитронно-эмиссионная и компьютерная (ПЭТ/КТ), позитронно-эмиссионная и магнитно-резонансная (ПЭТ/МРТ) томографии. Наиболее доступная технология ОЭКТ/КТ может играть важную роль в решении клинических задач пульмонологии, поскольку позволяет соотносить функциональные, перфузионные и вентиляционные нарушения с тонкими анатомическими объектами (рис. 2). В настоящее время имеется возможность в некоторых случаях заменять вентиляционный этап радионуклидного исследования компьютерной томографией, однако этот подход пока требует валидации, поскольку при этих двух методах визуализируются различные морфофункциональные субстраты [4]. Важно, что КТ-подсистема также позволяет выполнять коррекцию поглощения гамма-излучения от РФП тканями человека, что существенно улучшает качество сцинтиграфических изображений.

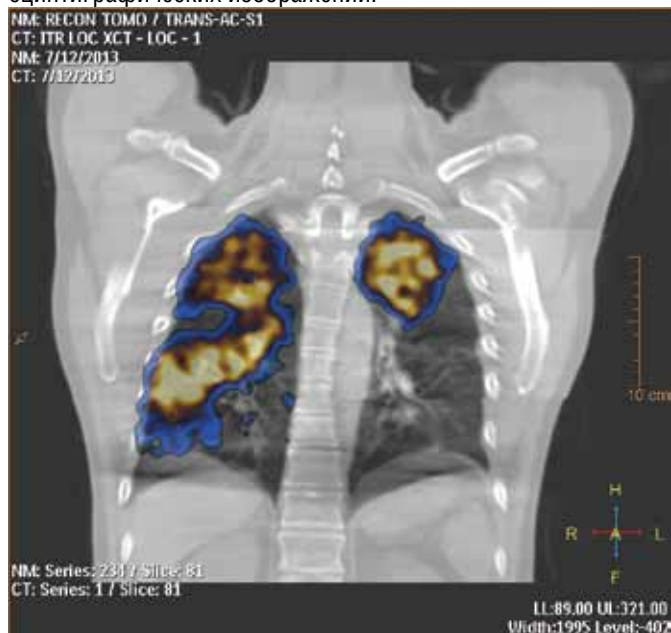


Рисунок 2. ОЭКТ/КТ у пациента с ХТЭЛА. Объем перфузируемой ткани составляет всего 20% от общего объема легких, при этом по данным КТ грубых структурных нарушений не визуализируется

**Радионуклидная вентрикулография
и ангиопульмонография**

Функция правого желудочка (ПЖ) является одним из главных прогностических факторов при легочной гипертензии. Предикторами неблагоприятного прогноза у этих больных являются значительная дисфункция и признаки недостаточности правого желудочка, высокое давление в правом предсердии, сниженный сердечный индекс. Однако, поскольку правый желудочек имеет более тонкие стенки и сложную форму, чем левый желудочек, его визуализация и количественные расчеты представляют собой непростую задачу. Метод радионуклидной вентрикулографии (наряду с коронаро-вентрикулографией) остается “золотым стандартом” в оценке объемов и функции желудочков сердца [9, 10]. К сожалению, в настоящее время метод не упоминается в рекомендациях по ЛГ, что, по-видимому, связано с качественно новым уровнем возможностей современных эхокардиографических и магнитно-резонансных методик [11]. Однако в таком случае метод радионуклидной вентрикулографии можно рекомендовать как дополнительный метод визуализации и оценки функции желудочков сердца, поскольку он обладает рядом уникальных преимуществ.

Существует две основные методики радионуклидной вентрикулографии. При первой – радионуклидной вентрикулографии по первому прохождению, или радионуклидной ангиопульмонографии – осуществляется запись короткой последовательности сердечных циклов во время быстрого транзита болюса РПФ (используется ^{99m}Tc -ДТПА или элюат ^{99m}Tc -пертехнетата) через камеры сердца, в течение двух минут со скоростью два кадра в секунду. Это обеспечивает высокое разрешение для разделения желудочков, позволяя проводить исследование объемов и фракции выброса, показателей систолы и диастолы, а также проводить непосредственную диагностику наличия регургитации крови при недостаточности трикуспидального или аортального клапанов и внутрисердечных шунтах. Построение кривых время-активность для каждой камеры сердца и легочных сосудов позволяет не только визуализировать, но и количественно охарактеризовать состояние легочного кровотока на микроциркуляторном уровне. Метод позволяет измерить периоды прохождения РПФ через правые и левые отделы сердца, время циркуляции крови в малом круге, в том числе в мелких легочных артериях, периоды опорожнения правого желудочка и легочной артерии, показатели внутрисердечного шунтирования крови.

Вторая методика – равновесная радионуклидная вентрикулография с меткой эритроцитов, доступная в планарном или томографическом режиме. Пациенту вводят раствор пирофосфата или ДТПА, в котором содержится значительное количество олова, тропного к эритроцитам. Через 20 мин вводят радиоактивный элюат технеция (^{99m}Tc -пертехнетат), который, связываясь с оловом, обеспечивает радионуклидную метку пула крови *in vivo*. Меченые эритроциты, проходя через камеры сердца, отражают движение крови в различные фазы сердечного цикла. В настоящее время планарная радионуклидная вентрикулография практически вытеснена более современной томовентрикулографией (РТВГ), синхронизированной с ЭКГ, позволяющей получить исчерпывающую информацию о фракции выброса, объемных, скоростных и временных показателях, как левого, так и правого желудочка, включая параметры их диастолической функции. Важнейшим свойством РТВГ является возможность получения объемных

пиковых скоростей – изгнания крови из желудочков и их наполнения. Эти скорости характеризуют общее состояние систолической и диастолической функции миокарда, соответственно. Такие параметры, как средняя скорость наполнения желудочка в первую треть диастолы, максимальная скорость наполнения во время второго пика, время максимального наполнения желудочков от момента начала диастолы характеризуют более тонкие фазы диастолы. При РТВГ возможна всесторонняя оценка нарушений локальной сократимости левого и правого желудочка. Программы обработки позволяют строить фазовые полярные карты и гистограммы, на которых отражается последовательность сокращения сегментов желудочков (рис. 3). Это позволяет визуализировать участки асинхронии различных отделов желудочков и межжелудочковой перегородки. Метод является высоко воспроизводимым и не зависимым от квалификации оператора, что позволяет многократно применять его в динамике, в том числе у пациентов с пороками сердца, легочной гипертензией разного генеза, ХОБЛ и хронической ТЭЛА [12].

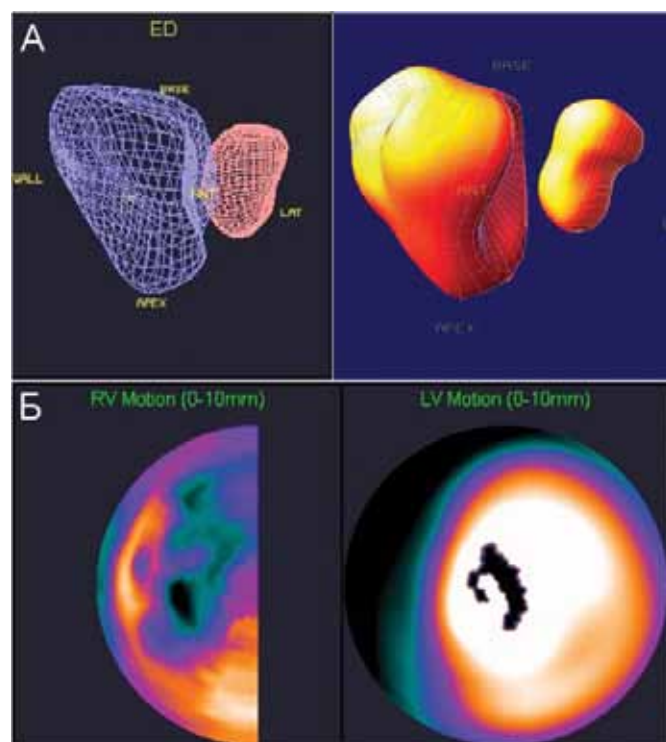


Рисунок 3. РТВГ у пациента с ЛГ. В 3D-режиме (А) демонстрируется геометрия желудочков сердца: дилатация и деформация, ПЖ, компрессия ЛЖ.

На полярных картах сократимости (Б) визуализируется акинез и парадоксальное движение МЖП, диссинхрония ПЖ

Использование РТВГ и радионуклидной ангиопульмонографии позволяет идентифицировать проявления как легочно-венозной (замедление времени транзита РПФ по легочным венам), так и легочно-артериальной (замедленное поступление РПФ в правый желудочек и низкая скорость его прохождения по легочным артериям) вариантов гипертензии. Например, сужение артериол легких в ответ на увеличение давления в левом предсердии и легочных венах (при митральном пороке сердца) и обусловленное этим развитие легочно-артериальной гипертензии (рефлекс Китаева) имеет отражение при РТВГ в виде замедления пассажа РПФ по легочным артериям, а также замедления его выведения из легочного ствола. Дисфункция правого желудочка, связанная с легочной гипертензией, проявляется при радионуклидной ангиопульмонографии увеличе-

нием времени опорожнения правого желудочка [13]. При пороках митрального клапана по данным РТВГ снижены фракция выброса, скорости изгнания, ударный объем, увеличен конечно-систолический объем правого желудочка, что объясняется увеличенной постнагрузкой на правый желудочек за счет гипертензии в малом круге кровообращения.

Перфузионная скintiграфия и ОЭКТ миокарда

В последние годы появился ряд исследований, посвященных роли радионуклидных методов оценки состояния миокарда в оценке прогноза у больных ЛГ. В частности, нейротропная скintiграфия и ОЭКТ миокарда с ¹²³I-метайод-бензил-гуанидином (МИБГ) позволяет выявлять у пациентов с ЛГ нарушения симпатической активности миокарда, которые являются предиктором жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и связаны с риском внезапной смерти [14, 15]. Нарушения метаболизма глюкозы и жирных кислот в миокарде, выявляемые с помощью ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ и ОЭКТ с ¹²³I-ВМIPP, соответственно, являются, с одной стороны, наиболее ранними маркерами нарушения состояния миокарда, а с другой – важным прогностическим фактором и критерием оценки эффективности терапии [16, 17]. В этой связи, ОЭКТ миокарда с оценкой клеточной перфузии представляется еще одним перспективным направлением диагностики состояния миокарда у больных с ЛГ [18]. Одной из клинических задач у этой категории больных является исключение сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), которая может развиваться на фоне нарастания несоответствия между доставкой и потребностью в кислороде гипертрофированного миокарда ПЖ [19-23]. При этом именно у пациентов с ЛГ перфузионная ОЭКТ миокарда может оказаться особенно ценным диагностическим методом оценки состояния ПЖ. Это связано с тем, что при значительном повышении давления в легочных артериях, гипертрофированный ПЖ начинает визуализироваться на томосцинтиграммах, хотя в норме он не виден (в силу небольшого объема миокарда ПЖ относительно ЛЖ). Визуализация ПЖ дает возможность выявления стабильных и преходящих (стресс-индуцированных) дефектов его перфузии, а также степени его дилатации [24]. При выполнении методики ОЭКТ, синхронизированной с ЭКГ (С-ОЭКТ), возможна оценка сократительной способности ПЖ, с измерением того же самого набора параметров, что и при радионуклидной вентрикулографии [25, 26]. Наиболее характерным изменением конфигурации миокарда при ЛГ является сдавление левого желудочка гипертрофированным правым. При этом возникают феномены “D-образного” ЛЖ и парадоксального движения МЖП, хорошо видимые как при Эхо-КГ, так и при С-ОЭКТ [27]. Дополнительной возможностью является измерение соотношения интенсивности накопления РФП правым и левым желудочком (коэффициент RV/LV). Имеются данные, что увеличение этого показателя является достоверным признаком гипертрофии ПЖ [28].

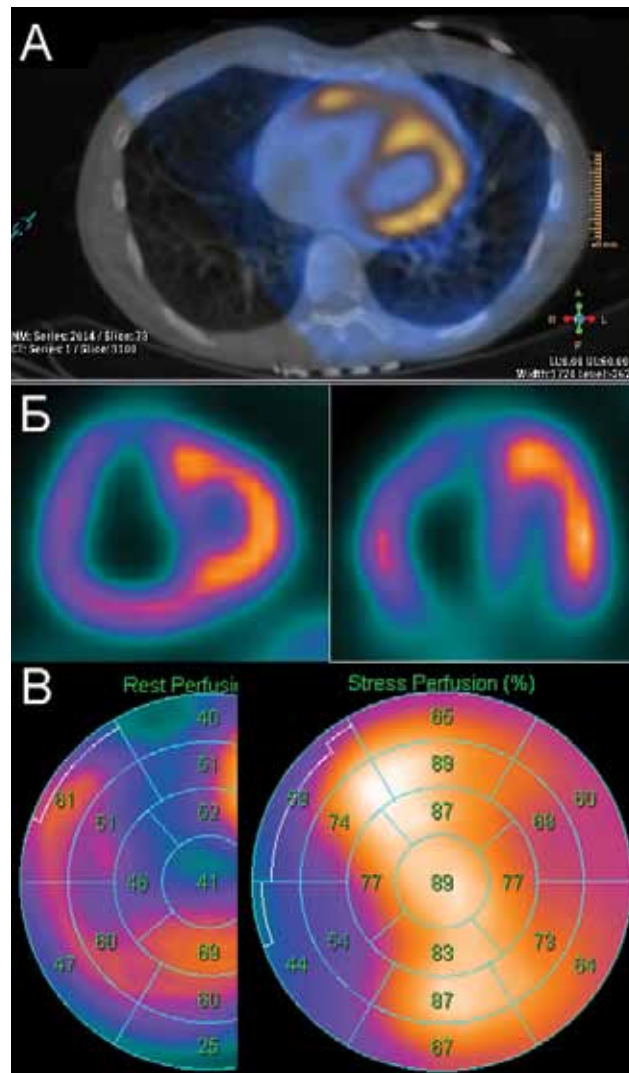


Рисунок 4. Перфузионная ОЭКТ/КТ миокарда у больного с ИЛГ. На аксиальных срезах ОЭКТ/КТ(А), косых срезах по короткой и длинным осям сердца (Б) визуализируется дилатация ПЖ. Перфузия ПЖ неоднородна, отмечается дефект перфузии в МЖП, возможно, вследствие компрессии (В)

В собственном исследовании на группе пациентов с ЛГ нами было показано наличие характерных нарушения перфузии у пациентов с ИЛГ, локализованных в базальных сегментах МЖП (рис. 4). Механизм появления этих дефектов является не до конца изученным [29], однако зарубежными авторами на модели собак было высказано мнение, что перегрузка ПЖ приводит к существенному снижению кровотока в МЖП [30]. На основании этих данных можно предположить, что источником стенокардии у пациентов ЛГ с интактными КА может быть ишемия, возникающей в результате компрессии МЖП. Кроме того, в исследовании Oikawa et al. было продемонстрировано восстановление метаболизма глюкозы в данной зоне на фоне терапии ЛГ [31]. Таким образом, эти дефекты перфузии, по-видимому, являются обратимыми, и, следовательно, не должны трактоваться как стойкие дефекты вследствие предполагаемых очагов фиброза. С учетом того, что пациенты с ЛГ имеют низкую толерантность к нагрузке, и, как правило, не достигают диагностических критериев преходящей ишемии миокарда, аналогичным образом следует трактовать и случаи дальнейшего ухудшения перфузии миокарда МЖП на фоне нагрузки. Такое преходящее ухудшение кровоснабжения, связано, скорее всего, с дальнейшим нарушением геометрии ПЖ вследствие повышения давления в ЛА при нагрузочной пробе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть высокую клиническую ценность методов радионуклидной диагностики у больных ЛГ. Эти методы были внедрены в клиническую практику более 30 лет назад [32], они постоянно развиваются, увеличивается их разрешающая способность и безопасность [33]. Новые гибридные ОЭКТ/КТ системы обеспечивают более высокое качество изображений с сохранением беспрецедентной чувствительности, что позволило значительно снизить число ложноположительных заключений [34]. Радионуклидная диагностика является важным этапом обследования пациентов с ЛГ, и позволяет ответить на важные клинические вопросы, касающиеся не только собственно диагностики заболевания, но и тактики дальнейшего ведения пациента и его прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии / Ред. Е.И. Чазов. М.: Практика, 2014. С. 571-612. / Sergienko V.B., Ansheles A.A. Nuclear imaging in cardiology / Ed. Chazov E.I. M.: Praktika, 2014. P. 571-612. [in Russian]
2. Bossone E., Dellegrottaglie S., Patel S., et al. Multimodality imaging in pulmonary hypertension. *Can J Cardiol.* 2015. Vol. 31. N. 4. P. 440-459.
3. Лишманов Ю.Б., Ефимова И.Ю., Чернов В.И. и соавт. Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца. *Сибирский медицинский журнал.* 2007. 22(3): 74-77. / Lishmanov Yu.B., Yefimova I.Yu., Chernov V.I., et al. Scintigraphy as a tool of diagnosis, prevention and monitoring of cardiac diseases treatment. *Siberian Medical Journal* 2007. 22(3): 74-77. [in Russian]
4. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015. Vol. 46. N. 4. P. 903-975.
5. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив.* 2016. 88(9): 90-101. / Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part I). *Terapevticheskij Arkhiv.* 2016. 88 (9): 90-101. [in Russian]
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив.* 2016. 88(10): 63-73 / Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part II). *Terapevticheskij Arkhiv.* 2016. 88(10): 63-73. [in Russian]
7. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008. Vol. 29. N. 18. P. 2276-2315.
8. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Илюшенкова Ю.Н. и соавт. Сцинтиграфическая оценка структурно-функциональных изменений миокарда и альвеолярно-капиллярной проницаемости легких у больных внебольничной пневмонией. *Сибирский медицинский журнал.* 2011. 26(1): 106-109. / Lishmanov Y.B., Krivonogov N.G., Ilyushenkova Y.N. et al. Scintigraphic assessment of structural and functional changes of the myocardium and alveolar-capillary lung permeability in patients with community-acquired pneumonia. *Siberian Medical Journal.* 2011. 26(1): 106-109. [in Russian]
9. Gargiulo P., Cuocolo A., Dellegrottaglie S., et al. Nuclear assessment of right ventricle. *Echocardiography.* 2015. Vol. 32 Suppl 1. N. P. S69-74.
10. Corbett J.R., Akinboboye O.O., Bacharach S.L., et al. Equilibrium radionuclide angiocardiology. *J Nucl Cardiol.* 2006. Vol. 13. N. 6. P. 56-79.
11. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014. 86(9): 4-23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskij Arkhiv.* 2014. 86(9): 4-23. [in Russian]
12. Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W. et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008. Vol. 35. N. 4. P. 851-885.
13. Завадовский К.В., Панькова А.Н. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. *Медицинская визуализация.* 2009. 3: 24-30. / Zavadovsky K.V., Pankov A.N. Scintigraphic assessment of right ventricle dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Medical imaging.* 2009. 3: 24-30. [in Russian]
14. Verrier R.L., Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol.* 2004. Vol. 19. N. 1. P. 2-11.
15. Аншелес А.А., Щиголева Я.В., Сергиенко И.В. и соавт. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестник.* 2016. XI(1): 24-33. / Ansheles A.A., Schigoleva Y.V., Sergienko I.V. et al. SPECT myocardial perfusion and sympathetic innervation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2016. XI(1): 24-33. [in Russian]
16. Matsushita T., Ikeda S., Miyahara Y., et al. Use of [123I]-BMIPP myocardial scintigraphy for the clinical evaluation of a fatty-acid metabolism disorder of the right ventricle in chronic respiratory and pulmonary vascular disease. *J Int Med Res.* 2000. Vol. 28. N. 3. P. 111-123. [in Russian]
17. Bokhari S., Raina A., Rosenweig E.B., et al. PET imaging may provide a novel biomarker and understanding of right ventricular dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011. Vol. 4. N. 6. P. 641-647.
18. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Валева Э.Г. и соавт. Ишемия миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2015. 4: 52-56. / Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Valeeva E.G. et al. Myocardial ischemia in patients with pulmonary arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii.* 2015. 4: 52-56. [in Russian]
19. Vogel-Claussen J., Skrok J., Shehata M.L., et al. Right and left ventricular myocardial perfusion reserves correlate with right

- ventricular function and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Radiology*. 2011. Vol. 258. N. 1. P. 119-127.
20. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010. 3: 10-14. / Sergienko V.B., Ansheles A.A. Tomographic methods in the assessment of myocardial perfusion. *Vestnik rentgenologii i radiologii* 2010. 3: 10-14. [in Russian]
21. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и соавт. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2012. 2: 10-17. / Ansheles A.A., Shulgin D.N., Solomyany V.V. et al. Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography, and coronarography results in IHD patients. *Kardiologicheskij Vestnik* 2012. 2: 10-17. [in Russian]
22. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В. и соавт. Клиническая значимость радионуклидной диагностики при решении вопросов направления больных ИБС на коронароангиографию. *Терапевт*. 2012. 9: 34-41. / Ansheles A.A., Shulgin D.N., Solomyany V.V. et al. Clinical significance of nuclear medicine in selection of CHD patients to coronary angiography. *Terapevt*. 2012. 9: 34-41. [in Russian]
23. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной диагностики при артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2016. 13 (1): 22-28. / Ansheles A.A., Sergienko V.B. Current possibilities of nuclear imaging in arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2016. 13 (1): 22-28. [in Russian]
24. Gomez A., Bialostozky D., Zajarias A., et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001. Vol. 38. N. 4. P. 1137-1142.
25. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н. и соавт. Методические рекомендации: перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиологический вестник*. 2015. 2: 6-21. / Sergienko V.B., Ansheles A.A., Shulgin D.N. et al. Guidelines: myocardial perfusion scintigraphy and SPECT. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015. 2: 6-21. [in Russian]
26. Аншелес А.А., Халикова Э.И., Рыжикова О.А. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Медицинская физика*. 2016. 69(1):46-53. / Ansheles A.A., Khalikova E.I., Ryzhikova O.A. New method of quantitative assessment of myocardial perfusion disorders according to single-photon emission computed tomography. *Medical Physics*. 2016. 69(1):46-53. [in Russian]
27. Ohira H., Beanlands R.S., Davies R.A., et al. The role of nuclear imaging in pulmonary hypertension. *J Nucl Cardiol*. 2015. Vol. 22. N. 1. P. 141-157.
28. Mazraeshahi R.M., Striet J., Oeltgen R.C., et al. Myocardial SPECT images for diagnosis of pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *J Nucl Med Technol*. 2010. Vol. 38. N. 4. P. 175-180.
29. Maedera M.T., Stöcklib M., Zellweger M.J. Myocardial perfusion SPECT features of severe pulmonary artery hypertension. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2007. Vol. 10. N. P. 113-114.
30. Gibbons Kroeker C.A., Adeeb S., Shrive N.G., et al. Compression induced by RV pressure overload decreases regional coronary blood flow in anesthetized dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006. Vol. 290. N. 6. P. H2432-2438.
31. Oikawa M., Kagaya Y., Otani H., et al. Increased [¹⁸F] fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol*. 2005. Vol. 45. N. 11. P. 1849-1855.
32. Сергиенко В.Б., Ноников В.Е. Эмиссионная компьютерная томография в пульмонологии. *Терапевтический архив*. 1984. 3: 122-125. / Sergienko V.B., Nonikov V.E. Emission computed tomography in pulmonology. *Terapevticheskij Arkhiv*. 1984. 3: 122-125. [in Russian]
33. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011. 3: 74-79. / Ansheles A.A., Sergienko V.B. Diagnostic imaging modalities in myocardial perfusion assessment in patients with ischemic heart disease. *Nuclear Medicine and Radiation Safety*. 2011. 3: 74-79. [in Russian]
34. Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014. 2: 5-20. / Ansheles, A.A. Specific features of interpretation of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with computed tomographic absorption correction. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2014. 2: 5-20. [in Russian]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕБЕНКА

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

² Детская республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан

Sadykova D.I. ¹, Sabirova D.R. ¹, Firsova N.N. ², Kustova N.V. ¹, Nurmeev I.N. ², Pigalova S.A. ²

CLINICAL CASE: CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION IN A CHILD

¹ Kazan state medical Academy – Russian medical Academy of continuing professional education the Ministry of health Russian Federation,

² Children's Republican clinical hospital of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрено редкое клиническое наблюдение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) у ребенка. Данный клинический случай демонстрирует сложность выявления ХТЭЛГ и маскирование её под внебольничную пневмонию. В диагностике ведущими методами были эхокардиография сердца и рентгенконтрастная томография (РКТ) грудной клетки. Была установлена этиология заболевания. Использование в лечении антикоагулянтов позволило добиться положительной динамики: на повторной РКТ грудной клетки визуализация тромбов шириной не более 1 мм, по данным эхокардиографии отмечается снижение давления в легочной артерии.

Ключевые слова: тромбоэмболия, легочная гипертензия, дети

SUMMARY

The article deals with a rare clinical case of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in children. This case demonstrates the difficulty of identifying of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and masking it under the community-acquired pneumonia. In the diagnosis of the leading methods were echocardiography of the heart and radiopaque tomography of the chest. Etiology of the disease has been established. The use of anticoagulants in the treatment led to positive dynamics: to re radiopaque tomography of the chest imaging of blood clots is not more than 1 mm, decrease in pulmonary artery pressure.

Key words: thromboembolism, pulmonary hypertension, children

Сведения об авторах:

Садыкова Динара Ильгизаровна	Заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., 8-843-236-20-84, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; Head of the Department of Pediatrics with a course polyclinic Pediatrics Kazan state medical Academy – Russian medical Academy of continuing professional education the Ministry of health Russian Federation, MD, 420012, Kazan, Butlerova st., 36
Сабирова Дина Рашидовна	К.м.н., ассистент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 8-843-236-20-84, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; PhD, assistant of the Department of Pediatrics with a course polyclinic Pediatrics Kazan state medical Academy – Russian medical Academy of continuing professional education the Ministry of health Russian Federation, MD, 420012, Kazan, Butlerova st., 36
Нурмеев Ильдар Наилевич	Профессор, д.м.н., врач – сердечно-сосудистый хирург, 8-843-237-30-10, 420138, г. Казань, Оренбургский тракт, 140; Professor, MD, physician – cardiovascular surgeon, Kazan, Orenburg tract, 140
Пигалова Светлана Александровна	Д.м.н., врач-рентгенолог, 420138, г. Казань, Оренбургский тракт, 140; MD, radiologist, 420138, Kazan, Orenburg tract, 140
Фирсова Наталья Николаевна	Заведующая кардиологическим отделением ДРКБ, 420138, г. Казань, Оренбургский тракт, 140; Head of cardiology Department of the children's Republican clinical hospital, 420138, Kazan, Orenburg tract, 140
Автор, ответственный за связь с редакцией: Кустова Наталья Валентиновна	Аспирантка кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, knatalia-16@mail.ru, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.36; Graduate student of the Department of Pediatrics with a course polyclinic Pediatrics Kazan state medical Academy – Russian medical Academy of continuing professional education the Ministry of health Russian Federation, 420012, Kazan, Butlerova st., 36

✉ vbsergienko@yandex.ru

✉ vbsergienko@yandex.ru

Для цитирования: Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р., Фирсова Н.Н. и соавт. Клинический случай: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия у ребенка. Евразийский кардиологический журнал. 2017 Февр. 25; 1: 57-60

For citation: Sadykova D.I., Sabirova D.R., Firsova N.N. et al. Clinical case: chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a child. Eurasian heart journal. 2017 Feb 25; 1: 57-60 [in Russian]

Проблема «трудного диагноза» активно обсуждается в педиатрической литературе, поскольку каждый случай неординарного течения редких заболеваний не только обогащает клинический опыт, но и приближает нас к принципу персонализации в медицине. Одной из тяжелых патологий является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – закрытие просвета основного ствола или ветвей лёгочной артерии эмболом (тромбом) различного калибра, приводящее к резкому снижению кровотока в лёгких, в результате которого происходит повышение легочного сосудистого сопротивления и возникновение легочной гипертензии, приводящей к прогрессирующей правосторонней недостаточности [1]. Случаи ХТЭЛГ в педиатрической практике наблюдаются нечасто. По данным аутопсии встречаемость хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у детей составляет 0,73-4,2% [2]. Диагностика ХТЭЛГ представляет определенные трудности, так как симптомы и жалобы носят неспецифический характер [3,4]. В связи с редкостью данной патологии приводим собственное клиническое наблюдение.

В феврале 2016 г. в детскую республиканскую клиническую больницу (ДРКБ) г. Казани обратился пациент Б., 16 лет, с жалобами на одышку в покое и при минимальной нагрузке, слабость, частый сухой кашель.

Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от 2-й беременности, 1-ых родов на сроке 39 недель, масса при рождении 3760г, закричал сразу. Из перенесенных ранее заболеваний обращает на себя внимание возникшее в феврале 2008 г. спонтанное внутримозговое кровоизлияние в левой теменно-височной области (разрыв аневризмы головного мозга).

Представляет интерес анамнез заболевания. В ноябре 2015 г. у пациента появились жалобы на кашель, фебрильную температуру до 38,5°С. Лечился амбулаторно. В общем анализе крови (ОАК) – повышение СОЭ до 45 мм/час, лейкоциты и лейкоформула в норме. В динамике лихорадка купирована, кашель стал редким, в ОАК сохранялось ускорение СОЭ до 30 мм/час. С января 2016 г. появились жалобы на боли в груди, одышку при физической нагрузке, был направлен на стационарное лечение, где лечился с диагнозом «Внебольничная левосторонняя верхнедолевая пневмония». По данным рентгенографии органов грудной клетки было обнаружено выбухание ствола легочной артерии. В связи с этим была проведена эхокардиография (ЭХО-КГ), где выявлены дефект межпредсердной перегородки, дилатация правых отделов сердца. Лечащим врачом была рекомендована консультация кардиолога. После выписки у ребенка сохранялись жалобы на одышку, боли в грудной клетке. В конце февраля 2016 пациент обратился в поликлинику №2 ДРКБ к кардиологу, выполнена ЭХО-КГ, при проведении которой обнаружена высокая легочная гипертензия (ЛГ), дилатация правых отделов сердца.

На момент поступления при общем осмотре пациента отмечено тяжелое состояние за счет недостаточности кровообращения. Одышка смешанного характера в покое, усили-

вающаяся при минимальной физической нагрузке. Частый, непродуктивный кашель. Не температурит. Самочувствие нарушено: слабость, утомляемость. Положение активное. Пульс: 102 ударов в мин. ЧДД 28 в мин. АД 114/72 мм рт.ст. Сатурация кислорода 90%. Кожные покровы чистые, бледные, легкий акроцианоз, отмечается расширение вен на задней поверхности голени. Повышена потливость, проливной холодный пот, особенно во время ночного сна. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритмичные, умеренная тахикардия в покое. Акцент 2 тона над легочной артерией выражен минимально. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена, пальпируется из-под края реберной дуги на 1 см. Диурез достаточный.

По экстренным показаниям выполнена спиральная РКТ органов грудной полости – выявлен тромбоз легочных артерий (объем поражения больше справа), признаки легочной гипертензии (рис. 1). Консультирован кардиохирургом – показаний для оперативного лечения, тромболизиса нет. С 29.02.16 г. начата антикоагулянтная терапия гепарином в виде кругло-суточного титрования. С целью выявления тромбоза других локализаций была выполнена РКТ брюшной полости (рис. 2) и проведено УЗИ вен нижних конечностей.

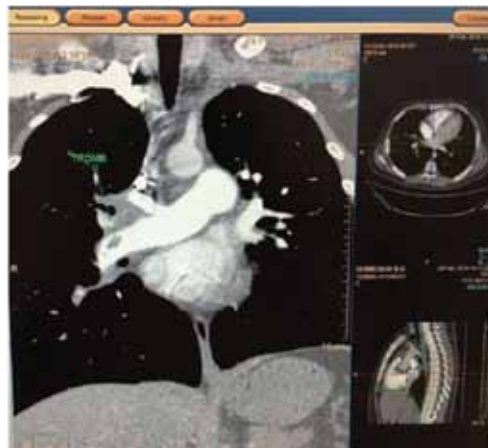


Рисунок 1. РКТ органов грудной полости



Рисунок 2. РКТ брюшной полости

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта/системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

Торговое название: Эликвис®, МНН: аписксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аписксабан. Показания к применению: – профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключения составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания. Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Клинически значимое кровотечение. При состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови; обострениях язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; бактериальном эндокардите; тромбоцитопении; тромбоцитопатиях; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавно перенесенном оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии. Тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие. Часто: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы. Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Дата версии: 30.11.2016.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер.

1. Эликвис® (аписксабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



000 «Пфайзер». Россия 123112, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

PP-ELI-RUS-0055 25.01.2017

Данные проведенного инструментально-лабораторного исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные инструментально-лабораторного исследования

Показатели	Значения
Общий анализ крови	Умеренный лейкоцитоз, тромбоцитопения 90 тыс.; СОЭ 6 мм/ч
Биохимический анализ крови	Почечно-печеночные пробы, холестерин - в норме
Кровь на NT-pro-BNP	2509,0 пг/мл (уровень повышен в 16 раз)
Коагулограмма	ПТИ 50,9 (N 70-120%), МНО 1,44, Д-димер 1665 пг/мл (N 0-799); Фибриноген – 4,70 пг/мл (N 3,4-4,1). Волчаночный антикоагулянт-отрицательно; Антитромбин III в норме
УЗИ вен нижних конечностей	Неокклюзирующий тромбоз подколленной вены (ПВК) слева
ЭКГ	Синусовая тахикардия с ЧСС 120 уд. в мин. ЭОС отклонена резко вправо. Полная блокада правой пучка Гиса.

Учитывая, что одной из причин развития ХТЭЛГ является патология свертывающей системы, ребенок был консультирован гематологом. В результате дообследования была выявлена генетическая патология интегрин A2, повышение уровня гомоцистеина до 16,3 мкмоль/л (N 5-12).

Таким образом, пациенту был выставлен клинический диагноз «Первичная тромбофилия, обусловленная патологией интегрин A2, повышением уровня гомоцистеина. Тромбоз нижней полой вены, подвздошных вен с обеих сторон, глубоких вен нижних конечностей (ПКВ слева). Хроническая тромбоэмболия легочной артерии. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Недостаточность кровообращения II ст.».

Пациенту была назначена терапия прямыми антикоагулянтами (гепарин, фраксипарин), с последующим переходом на непрямые антикоагулянты: варфарин (целевой уровень МНО – 2-3). В настоящее время получает варфарин 6,875 г (2 и 3/4 таблетки). Уровень МНО 2,44. На фоне лечения отмечается улучшение самочувствия, одышка возникает только при физической нагрузке, отсутствуют кашель и боль в области сердца. По данным инструментальных методов исследования также наблюдается положительная динамика: при доплерографии нижней полой вены, подвздошных вен эхографических данных за тромбоз системы нижней полой вены (НПВ) не выявлено. Для более убедительной визуализации проведена спиральная РКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием: на момент исследования признаки тромбоза НПВ и подвздошных вен не определяются. При проведении контрольной спиральной РКТ органов грудной полости отмечено значительное улучшение: визуализируется неравномерное контрастирование просвета сегментарных лёгочных артерий (вероятно тромбы шириной не более 1 мм). Данные ЭХО-КГ в динамике также свидетельствуют о положительном эффекте, хотя уровень систолического давления в легочной артерии остается на значительном уровне (табл. 2).

Таблица 2. Положительная динамика ЭХО-КГ

Показатель	До терапии	После терапии
Правое предсердие	↑	↑
Правый желудочек, мм	28	28
Степень регургитации трикуспидального клапана	1-2 степени	1 степени
Систолическое давление в легочной артерии, мм Hg	86	67
Ствол легочной артерии, мм	38	34
Градиент регургитации на клапане легочной артерии, мм рт. ст.	45	20
Фиброзное кольцо трикуспидального клапана, мм	35	34

Таким образом, ранняя диагностика остается проблемой при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В среднем проходит 14 месяцев между появлением симптомов и постановкой диагноза (4 месяца у нашего пациента). У любого пациента с необъяснимой легочной гипертензией необходимо исключить хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию. Лечение ХТЭЛГ в педиатрической практике ограничено выбором лекарственных средств, разрешенных к применению у детей и имеющих доказательную базу. Единственным препаратом выбора на сегодняшний день является варфарин. Также при необходимости оперативного лечения, решение о его проведении должен принимать консилуим специалистов экспертного хирургического центра.

Статья была представлена в виде постерного доклада на IV Всероссийском конгрессе по лёгочной гипертензии 15-16 декабря 2016 г.

Докладчик: Кустова Н.В.

Присуждено 3 место за лучший постерный доклад.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Кардиологический вестник. 2016, 4: 3-23. / *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoj gipertenzii. Kardiologicheskij vestnik. 2016, 4: 3-23. [in Russian]*
2. Руководство по легочной гипертензии у детей. (Под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. Москва, 2013. - 416 с.). / *Rukovodstvo po legochnoj gipertenzii u detej. (Pod red. L.A. Bokerija, S.V. Gorbachevskogo, M.A. Shkol'nikovoj. Moskva, 2013. - 416 s.). [in Russian]*
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010;2(4):1-37. / *Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenij. Flebologija 2010;2(4):1-37. [in Russian]*
4. Wijesuriya S., Chandratreya L., Medford A.R. Chronic Pulmonary Emboli and Radiologic Mimics on CT Pulmonary Angiography: A Diagnostic Challenge. Chest 2013;143(5):1460-71.



РЕПАТА: ПЕРВЫЙ ОДОБРЕННЫЙ В РФ ИНГИБИТОР PCSK9, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ СТАБИЛЬНОЕ И ИНТЕНСИВНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП^{1,2}

ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кксининового типа 9.

* Данные, полученные в рандомизированном, двойном слепом, плацебо- и зетимиб-контролируемом, многоцентровом международном исследовании (LAPLACE-2) с участием

1896 пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией. В среднем между 10 и 12 неделями 86-95% пациентов, получавших Репата и статины, достигли уровня ХС-ЛПНП < 70 мг/дл (< 1,8 ммоль/л).² Среди пациентов, принимающих только статины, 2-39% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 70 мг/дл (< 1,8 ммоль/л).¹ Среди пациентов, получавших аторвастатин и зетимиб, 17-62% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 70 мг/дл (< 1,8 ммоль/л).²

Репата (эволюкумаб). Раствор для подкожного введения 140 мг/мл Краткая инструкция по применению

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ПП-003574

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволюкумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пропротеинконвертазу субтилизин/кксининового типа 9 (PCSK9). Было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволюкумаб снижает концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), аполипопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов и липопротеина (Лп) [а], повышает концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеин А1 (АпоА1). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Репата назначается взрослым с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, общего холестерина /ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, Лп(а) и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1: в сочетании со статином или в сочетании со статином и другой гиполипидемической терапией (например, зетимибом), или в монотерапии, или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение статина считается нецелесообразным с клинической точки зрения. Репата показана для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (тип IIa по классификации Фредриксона) для снижения концентраций ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС-не-ЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, аферезом ЛПНП). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность в период грудного вскармливания; возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и при смешанной дислипидемии; возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. **СОСТОРОЖНОСТЬ:** Имеющиеся клинические данные у пациентов с перечисленными ниже заболеваниями в настоящий момент ограничены. Решение о назначении препарата Репата таким пациентам должно основываться на индивидуальной оценке потенциальной пользы применения препарата у таких пациентов и возможного риска (см. также раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»): тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышение активности креатинфосфокиназы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы (повышение тиреотропного гормона (ТТГ) > 1,5 выше нормы и ниже нормы); нестабильная стенокардия; тяжелые аритмии (например, пароксизмальная желудочковая тахикардия, мерцание предсердий с быстрым вентрикулярным ответом, наджелудочковая тахикардия, неконтролируемая медикаментозно); неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 180 мм ртутного столба или диастолическое артериальное давление > 110 мм ртутного столба в покое); хроническая сердечная недостаточность (III и IV функциональные классы по классификации NYHA или фракция выброса левого желудочка в менее 30%); сахарный диабет 1 типа. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Контролируемых исследований эволюкумаба, включающих беременных, не проводилось, поэтому применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли эволюкумаб с грудным молоком. Решение об отмене препарата или прекращении грудного вскармливания должно приниматься на основании оценки потенциальной пользы продолжения терапии для матери или возможного риска негативного влияния на новорожденного. **ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ ПРИВЕДЕНЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.** Перед началом терапии пациенты должны перейти к соответствующей гиполипидемической диете и соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Репата. Взрослые с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией: рекомендуемая доза препарата Репата — одна подкожная инъекция 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Обе дозы являются клинически эквивалентными. Взрослые и дети старше 12 лет (гомозиготной семейной гиперхолестеринемией): рекомендуемая доза препарата Репата составляет 420 мг раз в две недели или раз в месяц подкожно. Информация по применению отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:** О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в II и III фазах клинических исследований у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: **Инфекции и инвазии:** грипп, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей; **со стороны системы пищеварения:** тошнота; **со стороны кожи и**

подкожных тканей: кожная сыпь, крапивница; **со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани:** боль в спине, артралгия; **общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте введения (боль, покраснение, гематома). Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Не сообщалось о случаях передозировки препарата, эффекты при передозировке неизвестны. Не существует специфического антидота при передозировке препарата. В случае передозировки — лечение симптоматическое, поддерживающая терапия при необходимости. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Фармакокинетическое взаимодействие между статинами и эволюкумабом оценивали в программе клинических исследований. Отмечалось приблизительно 20%-ное увеличение клиренса эволюкумаба при одновременном применении со статинами. Увеличенный клиренс обусловлен опосредованным статинами повышением концентрации PCSK9, что тем не менее не влияло на фармакодинамический эффект эволюкумаба в отношении липидов. Не требуется коррекции дозы статинов при одновременном назначении с препаратом Репата. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или ассоциированных заболеваний (например, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «СОСТОРОЖНОСТЬ»). У пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени отмечалось снижение экспозиции к эволюкумабу, что потенциально может привести к снижению эффекта в отношении ХС-ЛПНП. Пациенты с активностью креатинфосфокиназы выше чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы не включались в клинические исследования. Однако в клинических исследованиях не обнаружено сигналов безопасности в виде нежелательных явлений со стороны мышц или повышения активности креатинфосфокиназы. Пациенты с неконтролируемыми нарушениями функции щитовидной железы (ТТГ > 1,5 выше и ниже нормы) не включались в клинические исследования до достижения адекватного контроля над заболеванием. Во время клинических исследований нежелательные явления гипотиреоза или гипертиреоза сообщались с приблизительно одинаковой частотой из всех групп лечения — менее 0,3%. Пациенты с нестабильной стенокардией не включались в клинические исследования. Долгосрочные данные по безопасности применения эволюкумаба из открытых фаз исследований показали, что риски основных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности не увеличились (соотношение рисков 0,5 (95% ДИ 0,29, 0,86)). Пациенты с тяжелыми нарушениями сердечного ритма не включались в клинические исследования. Отдельная оценка нежелательных реакций со стороны сердца показала, что частота вновь возникших отклонений на электрокардиограммах была сравнима между группами эволюкумаба и контрольными группами в исследованиях и сообщениях о нежелательных явлениях со стороны сердца поступали редко. Схожие результаты получены при отдельном анализе нежелательных реакций, потенциально ассоциируемых с увеличением реполяризации. Проведенный анализ не выявил какого-либо влияния эволюкумаба на интервал QT/QTc. Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление > 180 мм ртутного столба или диастолическое артериальное давление > 110 мм ртутного столба в покое) не включались в клинические исследования. Анализ средних изменений от исходных значений систолического и диастолического артериального давления не выявил каких-либо существенных различий в группах эволюкумаба или контрольных группах в клинических исследованиях. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (III и IV функциональные классы по классификации NYHA) не включались в клинические исследования. Во время клинических исследований о нежелательных явлениях сердечной недостаточности или хронической сердечной недостаточности сообщалось с приблизительно одинаковой частотой из всех групп лечения — менее 0,3%. Долгосрочные данные по безопасности применения эволюкумаба из открытых фаз исследований показали, что риски основных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности не увеличились (соотношение рисков 0,5 (95% ДИ 0,29, 0,86)). Пациенты с сахарным диабетом 1 типа или декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа (HbA1c > 8,5%) не включались в клинические исследования. Отдельная оценка нежелательных реакций показала, что изменения показателей гликозилированного гемоглобина и глюкозы натощак были сравнимыми во всех группах исследований. Не обнаружено клинически значимых отличий при анализе безопасности в подгруппе пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **Применение в составе комбинированной терапии:** При одновременном назначении препарата Репата с другими гиполипидемическими препаратами (например, зетимиб, статины) следует учитывать противопоказания и особые указания, приведенные в одобренных инструкциях по применению других препаратов. **Влияние на способность к вождению автомобиля и работе с механизмами:** Не проводилось исследований влияния на способность к управлению автотранспортными средствами и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания. Колячочка для иглы предвакцинально заполненного шприца и предвакцинально заполненной шприц-ручки состоит из натурального резина, полученной из латекса. Сообщите Вашему врачу, если у Вас аллергия на латекс. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Хранить при температуре 2-8 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света. Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте! **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года.

1. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82. 2. Repatha® EPAR - Public assessment report (www.ema.europa.eu). 3. Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2889-934.

МИНЗДРАВ РОССИИ ОДОБРИЛ НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ ЭВОЛОКУМАБ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ АМДЖЕН. ЭТО ПЕРВЫЙ В МИРЕ ОДОБРЕННЫЙ ИНГИБИТОР ФЕРМЕНТА PCSK9, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЙ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ

Знаковое событие для пациентов с отсутствием контроля над уровнем холестерина, которым требуется дополнительная интенсивная терапия по снижению ЛПНП крови.

19 апреля 2016 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации приняло решение о государственной регистрации лекарственного препарата эволокумаб, который является первым в мире одобренным ингибитором пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), предназначенным для лечения пациентов с отсутствием контроля над уровнем холестерина, которым требуется дополнительная интенсивная терапия по снижению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Препарат эволокумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, выступающее в качестве ингибитора фермента PCSK9, который снижает способность печени удалять ЛПНП, или «плохой холестерин», из крови [1]. Повышение содержания ЛПНП в крови является показателем нарушения липидного обмена [2, 3] и считается важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

Минздрав России одобрил препарат эволокумаб для применения в следующих случаях:

Эволокумаб назначается взрослым с **первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона)** в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС не-ЛПВП, общего холестерина / ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, Лп(а), и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1: в сочетании со статином или в сочетании со статином и другой гиполипидемической терапией (например, эзетимибом), или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение статинов считается нецелесообразным с клинической точки зрения. Эволокумаб показан для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (тип IIa по классификации Фредриксона) для снижения концентраций ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС не-ЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, аферезом ЛПНП).

Влияние препарата эволокумаб на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на данный момент еще не установлено.

В Европе более 60% пациентов, находящихся в группе высокого риска, до сих пор не имеют возможности адекватно контролировать уровень ЛПНП при использовании статинов или других одобренных в последнее время гиполипидемических препаратов. В группе очень высокого риска количество таких пациентов превышает 80% [6]. В Европейском союзе (ЕС) затраты на медицинскую помощь населению с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляют приблизительно 106 миллиардов евро в год [7].

«Мы гордимся тем, что наш гиполипидемический препарат эволокумаб является первым ингибитором PCSK9, одобренным регуляторными органами по всему миру», – говорит Шон Э. Харпер, доктор медицины, исполнительный вице-президент по научным исследованиям и разработкам компании Амджен. «Повышенный уровень холестерина является важнейшей общемировой проблемой здравоохранения, и многим пациентам не удастся должным образом контролировать уровень холестерина-ЛПНП даже при использовании максимально

переносимых доз статинов, а некоторые из них не могут принимать статины ввиду непереносимости или противопоказаний».

Одна из групп высокого риска включает в себя пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГ) – наследственным нарушением обмена, которое вызвано генетическими мутациями, ведущими к повышению уровней ЛПНП уже в раннем возрасте [8]. По оценкам, в большинстве стран СГ (гетерозиготная и гомозиготная ее формы) диагностирована менее чем у 1% всех ее носителей [9].

«Многим из пациентов, принимающих холестерин-снижающие препараты, включая пациентов с семейной гиперхолестеринемией, до сих пор не удается контролировать уровень холестерина-ЛПНП», – говорит Джон Дж. П. Кастелайн, профессор медицины и заведующий Отделением сосудистой медицины в Академическом Медицинском Центре Университета Амстердама. – «Будучи первым среди препаратов данного класса, эволокумаб предлагает врачам инновационную и важную альтернативу в лечении пациентов с отсутствием контроля над уровнем холестерина, которым требуется дополнительно снизить уровень ЛПНП».

В ходе 10 исследований 3 фазы препарат эволокумаб продемонстрировал значительное и стойкое снижение уровня ЛПНП наряду с сопутствующими благоприятными эффектами, касающимися других параметров липидного обмена, у приблизительно 6000 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, включая более 4500 пациентов с повышенным уровнем холестерина [10]. В этих исследованиях он существенно снижал уровни ЛПНП приблизительно на 55-75% по сравнению с плацебо [11-14], и приблизительно на 35-45% – по сравнению с эзетимибом [11, 12, 14]. У пациентов с гомозиготной формой СГ он также существенно снижал уровни ЛПНП приблизительно на 15-30% по сравнению с плацебо [15]. Снижение ЛПНП поддерживалось с помощью долгосрочного лечения [16]. Профиль нежелательных явлений препарата эволокумаб был сопоставим по всем параметрам с препаратами групп контроля [11, 17]. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в $\geq 2\%$ случаев в группе препарата эволокумаб, и более часто – в группе контроля, были назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, боли в спине, артралгия, грипп и тошнота. Для подробной информации по безопасности см. инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Препарат эволокумаб предназначен для подкожного введения в область передней брюшной стенки, бедра или плеча. Места инъекций должны чередоваться; инъекции не следует проводить в тех областях, где кожа тонкая, либо, напротив, толстая, а также в местах, где на коже имеются кровоподтеки или покраснения. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Перед началом терапии следует исключить вторичный (не наследственный) генез повышения уровня холестерина и других липидов в крови. Препарат должен отпускаться только по рецепту.

Рекомендуемая доза для взрослых пациентов с первичным генезом нарушения липидного обмена составляет 140 мг каждые 2 недели, либо 420 мг (содержимое трех предварительно заполненных шприцев) 1 раз в месяц; указанные дозы клинически эквивалентны. Для взрослых и детей старше 12 лет с гомозиготной формой СГ рекомендуемая начальная доза составляет

420 мг 1 раз месяц. В случае, если эффект не развивается после 12 недель лечения, доза может быть увеличена до 420 мг каждые 2 недели. Для более подробной информации см. инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

О препарате эволокумаб

Эволокумаб представляет собой моноклональное человеческое антитело, которое ингибирует фермент пропротеиноую конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) [1]. PCSK9 – это белок, который, взаимодействуя с рецепторами к ЛПНП на поверхности гепатоцитов, разрушает эти рецепторы, и таким образом снижает способность печени удалять холестерин-ЛПНП, или «плохой» холестерин, из крови [18]. Препарат эволокумаб, разработанный учеными компании Амджен, призван связываться с PCSK9 и препятствовать его взаимодействию с рецепторами ЛПНП на поверхности клеток печени. В отсутствие PCSK9 на поверхности гепатоцитов остается больше рецепторов ЛПНП, которые участвуют в выведении холестерина-ЛПНП из крови [1].

В России препарат эволокумаб одобрен по следующим показаниям:

- **Первичная гиперлипидемия и смешанная дислипидемия**
 Эволокумаб назначается взрослым с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС не-ЛПВП, общего холестерина /ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, Лп(а), и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1:
 - в сочетании со статином или в сочетании со статином и другой гиполипидемической терапией (например, эзетимибом), или
 - в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или
 - в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение статинов считается нецелесообразным с клинической точки зрения.
- **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСГХС)**
 Эволокумаб показан для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с ГоСГХС (тип IIa по классификации Фредриксона) для снижения концентраций ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС не-ЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, аферезом ЛПНП).

Инициатива Амджен по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний

Основываясь на более чем 30-летнем опыте разработок биотехнологических лекарственных препаратов для пациентов, страдающих тяжелыми недугами, компания Амджен считает своей миссией поиск решений важнейших научных проблем в целях улучшения качества жизни и совершенствования терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – патологией, которая лидирует по заболеваемости и смертности в мире [19]. Исследования Амджен в области сердечно-сосудистой патологии и возможностей её терапии стали частью непрерывного процесса наращивания компетенции в области применения знаний по генетике человека для разработки таргетных препаратов. Объединяя усилия по исследованиям и разработкам, компания Амджен, совместно со своими партнерами, готовит портфолио по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, состоящее из нескольких одобренных и экспериментальных препаратов, в попытке удовлетворить некоторые нереализованные потребности терапии, такие как высокий уровень холестерина и сердечная недостаточность у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

О компании Амджен

Открывая и исследуя новое, развивая и производя инновационные препараты, компания Амджен раскрывает возможности

биологии для пациентов, страдающих серьезными заболеваниями. Использование прогрессивных методов генетической инженерии позволяет установить сложный патогенез заболевания и понять основы биологии человека.

Компания Амджен сконцентрирована на областях, где существует высокая неудовлетворенная медицинская потребность, и использует свой опыт производства биологических препаратов для получения решений, улучшающих результаты лечения и, в конечном итоге – значительно улучшают жизнь человека. Амджен – одна из первых биотехнологических компаний, созданная в 1980 г., сегодня стала мировым лидером среди независимых биотехнологических компаний. Более миллиона пациентов во всем мире получают препараты компании, которая продолжает разрабатывать и исследовать новые медицинские препараты, которые изменяют подходы к лечению.

ССЫЛКИ:

1. Amgen Data on File, Investigator Brochure.
2. World Health Organization. Quantifying Selected Major Risks to Health. In: *The World Health Report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva. 2002:49-97.
3. Merck Manuals website. http://www.merckmanuals.com/professional/endocrine_and_metabolic_disorders/lipid_disorders/dyslipidemia.html. Accessed July 2015.
4. American Heart Association (2014). *Why Cholesterol Matters*. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Why-Cholesterol-Matters_UCM_001212_Article.jsp. Accessed July 2015.
5. World Health Organization. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*. Geneva, 2014.
6. Halcox JP, et al. Low Rates of Both Lipid-Lowering Therapy Use and Achievement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in Individuals at High-Risk for Cardiovascular Disease across Europe. *PLoS One*. 2015;10(2).
7. Leal J, et al. *Economic Costs*. In: Nichols M, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*.
8. National Human Genome Research Institute. *Learning About Familial Hypercholesterolemia*. <http://www.genome.gov/25520184>. Accessed July 2015.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. *Familial Hypercholesterolaemia is Underdiagnosed and Undertreated in the General Population: Guidance for Clinicians to Prevent Coronary Heart Disease*. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. *Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events*. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.
11. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. *Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab*. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2531-2540.
12. Robinson JG, Nidergaard BS, Rogers WJ, et al. *Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia. The LAPLACE-2 randomized clinical trial*. *JAMA*. 2014;311:1870-1882.
13. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. *PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*. 2015;385:331-340.
14. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. *Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab*. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2541-2548.
15. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. *Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*. 2015;385:341-50.
16. Blom DJ, Hala T, Bolognese M. *A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia*. *N Engl J Med*. 2014;370:1809-1819.
17. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al. *Efficacy and Safety of Longer-Term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients With Hypercholesterolemia: 52-Week Results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) Randomized Trial*. *Circulation*. 2014;129:234-243.
18. Lopez D. *PCSK9: An enigmatic protease*. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008;1781:184-191.
19. World Health Organization. *Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed July 2015.

RU-C-145-0716-033614a(1)

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА БАЙГЕНЖИНА А.К. ON THE 70TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR BAYGENZHIN AK



В этом году отмечает свой юбилей Байгенжин Абай Кабатаевич – доктор медицинских наук, председатель правления АО «Национальный научный медицинский центр», президент Ассоциации пульмонологов Центральной Азии, исполнительный директор Евро-Азиатского Респираторного Общества, действительный член Европейской Академии естественных наук, член Президиума Комитета Всемирной Организации Здравоохранения, врач-организатор здравоохранения высшей категории.

Байгенжин А.К. родился 27 февраля 1947 года в селе Ботай Володарского района Северо-Казахстанской области. В 1964 году окончил среднюю школу № 25 в г. Алматы. С 1964 по 1970 годы обучался в Алматинском государственном медицинском институте по специальности «лечебное дело».

В 1978 году защитил кандидатскую диссертацию, посвященную новым технологиям хирургического лечения туберкулеза лёгких, а в 1995 году – докторскую диссертацию, направленную на решение ряда важных современных проблем общественного здоровья и здравоохранения в Казахстане.

В 1981 году окончил Международные курсы организаторов здравоохранения ВОЗ в Женеве с присвоением звания «Мастер международного здравоохранения».

Свою трудовую деятельность начал в 1970 г. врачом-фтизиохирургом в Республиканском санатории «Боровое». В разные годы работал врачом-фтизиохирургом в Алматинском областном туберкулезном диспансере и в областной туберкулезной больнице г.Талгара, ординатором клинической ординатуры по специальности «Фтизиохирургия» ЦНИИТ Министерства здравоохранения СССР, заместителем главного врача по лечебной части стационара Алматинской городской больницы скорой медицинской помощи, главным врачом санатория «Алатау» Четвертого главного Управления при Министерстве здравоохранения Казахской ССР, директором Алматинского регионального консультативно-диагностического центра, генеральным директором Внешней экономической ассоциации «Алматы-медпром», вице-президентом по медицинским вопросам Государственной аэрокосмической компании «Космос», заместителем генерального директора Центра по оплате медицинских услуг Министерства здравоохранения, образования и спорта.

С апреля 1999 года по май 2000 года работал директором строящегося предприятия «Больничный комплекс на 240 коек в г. Астана».

С мая 2000 года по август 2010 года работал генеральным директором РГП «Национальный научный медицинский центр», а с августа 2010 года по настоящее время работает председателем правления АО «Национальный научный медицинский центр».

Байгенжин А.К. – основоположник кардиохирургической службы в Северном регионе республики. Под руководством Абая Кабатаевича и при его личном участии в проектировании были построены и введены в эксплуатацию уникальные лечебно-профилактические учреждения республики: в 1988 году – Региональный диагностический центр в г. Алматы (первый в СССР подобного рода центр, оснащенный самым современным оборудованием) и в 2001 г. – современная многопрофильная клиника европейского уровня Республиканская клиническая больница в г. Астане. Благодаря организаторским усилиям Абая Кабатаевича впервые в Астане стали успешно проводиться все сложнейшие хирургические операции на сердце детям и взрослым, включая аортокоронарное шунтирование, стентирование артерий сердца, баллонную ангиопластику, уникальные операции на сосудах головного мозга и на позвоночнике.

С его участием установлены прочные профессиональные контакты с ведущими медицинскими центрами России, Германии, Австрии, Канады, США, Японии, Индии, Израиля, Великобритании и внедрены в практическую деятельность Центра передовые достижения современной медицины, инновационные технологии с применением международных стандартов диагностики и лечения. А.К. Байгенжин – известный клиницист, менеджер и новатор, имеющий авторитет организатора

здравоохранения на международном уровне, в течение короткого времени создавший высокопрофессиональный коллектив с большим научным и практическим потенциалом.

В 2002 году Указом Президента РК присвоено звание «Заслуженный деятель Республики Казахстан»; в 2007 году награжден орденом «Парасат»; в 2011 году Указом Президента РК награжден юбилейной медалью «Қазақстан Республикасының тәуелсіздігіне 20 жыл»; в декабре 2012 года награжден орденом «Барыс» III степени; в 2015 году награжден юбилейной медалью «Қазақстан халқы Ассамблеясына 20 жыл»; в 2016 году награжден юбилейной медалью «Қазақстан Республикасының тәуелсіздігіне 25 жыл».

В 2003 году избран членом Национального совета Республики Казахстан. С того же года является членом Политсовета НДП «Нұр Отан». В 2004 г. избран президентом Ассоциации пульмонологов Центральной Азии, 2005 году – Исполнительным директором Евро-Азиатского Респираторного Общества, Президентом Казахстанского Респираторного Общества. В апреле 2006 года избран действительным членом Европейской Академии естественных наук.

С 31 мая по 2 июня 2007 года в г. Сеуле (Корея) под эгидой Генерального Секретаря ООН на Генеральном заседании Глобального альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями Всемирной организации здравоохранения (GARD/WHO), Байгенжин Абай Кабатаевич был избран членом Президиума Всемирной Организации Здравоохранения.

В октябре 2007 года Фонд «Ассамблея здоровья», при поддержке Министерства здравоохранения РФ и Всемирной организации здравоохранения, наградил орденом «За честь, доблесть, созидание, милосердие», а Национальному научному медицинскому центру присвоили звание Лауреата Международной Премии «Профессия – Жизнь» в номинации «за вклад в развитие национального здравоохранения». В 2009 и 2010 годах награжден орденом Пирогова Н.И., международным орденом «Гиппократ». В июне 2010 года Байгенжин А.К. был награжден орденом Сократа, международной медалью Роберта Коха и было присуждено звание «Почетный ученый Европы» за большие заслуги в области здравоохранения. В октябре 2010 года Национальный научный медицинский центр, возглавляемый Байгенжиным А.К., был отмечен Советом экспертов Европейской Бизнес-Ассамблеи за достижения в области качества и менеджмента, награжден как «Лучшее предприятие» с вручением руководителю именного сертификата «Лучший топ-менеджер» и включением предприятия в общеевропейский реестр динамично развивающихся компаний.

В 2010 году в Оксфорде (Великобритания) Абай Кабатаевич был награжден одной из самых престижных европейских наград – британским орденом «Королевы Виктории». Также

было присуждено звание «Почетный профессор Международного университета Вены». В 2011 году в марте Международный Сократовский Комитет присвоил Байгенжину Абаю Кабатаевичу почетный титул «The Name in Science» («Имя в науке»), с занесением его имени во Всемирный реестр выдающихся ученых XXI столетия с вручением знака «За вклад в мировую науку» (г. Лондон, Великобритания).

Байгенжин А.К. участвует в составе казахстанской делегации в проектах по партнерству (к примеру, Париж, 2012 г. – принято решение о проведении всемирной выставки ЭКС-ПО-2017 в г. Астане). В январе 2012 года Байгенжин А.К. был избран Вице-президентом Общества Красного Полумесяца РК и 19 июня 2012 года Президентом Казахстанского филиала Международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В августе 2012 г. в г. Хиросима проводился всемирный конгресс, где он выступил с докладом «Republic of Kazakhstan is an initiator of the international project «From a nuclear test ban to the nuclear – free world». В 2014г в г. Астана был проведен очередной международный конгресс IPPNW, где Байгенжина А.К. выбрали вице-президентом Общества Красного Полумесяца Республики Казахстан.

В ноябре 2012 года получил награду в международном конкурсе «Европейский Гран При за Качество» в номинации «Лидер в сфере медицины». В июле 2013 года стал почетным консулом Литовской Республики в г. Астана. В декабре 2015 года Байгенжин А.К. получил Почетную грамоту профессора «The Academic Union, Oxford» (Великобритания).

Байгенжин А.К. в 2012 году был переизбран депутатом маслихата города Астаны пятого созыва, также является членом Политсовета Партии «Нұр Отан».

За 47 лет профессиональной деятельности Байгенжиным А.К. пройден большой путь от рядового врача до руководителя республиканского масштаба. Байгенжин А.К. словом и делом показывает, что он является инициативным, умелым организатором здравоохранения, новатором в медицине.

Глубокоуважаемый Абай Кабатаевич! Редакция Евразийского кардиологического журнала от всего сердца поздравляет Вас с 70-летним юбилеем. Желаем Вам и дальше развивать медицинскую науку, оставаться ориентиром для других учёных и надёжным товарищем для своих коллег. Желаем Вам крепкого здоровья и личного счастья! Новых успехов в дальнейшей работе на благо медицины!

Редакция журнала
«Евразийский кардиологический журнал»,
Евразийская ассоциация кардиологов

К 60-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА БОЙЦОВА С.А. ON THE 60TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR BOITSOV SA



В январе этого года свой 60-летний юбилей отметил руководитель ФГБУ «Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины» Минздрава РФ, профессор, доктор медицинских наук Бойцов Сергей Анатольевич.

Профессор Бойцов С.А. с 2011 года возглавляет ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, который является ведущим научным учреждением страны, организующим и осуществляющим исследования в области эпидемиологии неинфекционных заболеваний и их факторов риска, а также в области профилактики социально-значимых хронических неинфекционных заболеваний. Бойцов С.А. является также соруководителем научной платформы «Профилактическая среда», одним из важнейших секторов которой являются вопросы эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний.

Исследования, проводимые Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины в этой области, осуществляются на основе созданной под руководством С.А.Бойцова научно-обоснованной системы эпидемиологического мониторинга неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития. Полученные результаты позволили определить, что ведущими факторами риска смертности мужского населения в большинстве регионов нашей страны являются курение и повышенный уровень артериального давления, а для женщин артериальная гипертония и повышенный уровень холестерина крови. Последние исследо-

вания профессора Бойцова С.А. показали резко возросшую в течение последних 10 лет патологическую значимость фактора ожирения у мужчин, главным образом молодых, которое связано с существенным изменением структуры их питания. Применение метода эпидемиологического моделирования позволило точно рассчитать, в какой степени и каким образом должны быть в стране снижены распространенность артериальной гипертонии и курения, чтобы поддерживать имеющийся темп снижения смертности населения.

Еще одним важным научным направлением, которым занимается профессор Бойцов С.А., является изучение влияния климатогеографических факторов на уровень смертности населения в различных регионах страны. Им совместно с коллегами была не только продемонстрирована роль значимого влияния сезонного фактора на уровень смертности для регионов различной широты, но и убедительно показано, что превышение смертности в зимне-весенний период в основном связано с более высоким средне-популяционным артериальным давлением в этот период. Полученные данные позволяют выстраивать более эффективные превентивные меры, особенно для регионов северных и средних широт страны.

Исследования профессора Бойцова С.А. позволили впервые в стране рассчитать пороговые значения чрезвычайно актуальных в течение последних 6 лет для нашей страны «волн жары» (временной интервал действия на человека высоких температур окружающей среды), после которых следует ожидать достоверное среднесуточное превышение уровня смертности населения с учетом пола и возраста.

Научные работы С.А. Бойцова хорошо известны за рубежом. Он является экспертом ВОЗ в области эпидемиологии и профилактики неинфекционных заболеваний.

Бойцовым С.А., воспитавшим 26 кандидатов и 7 докторов медицинских наук, сформирована подлинная научная школа. Им опубликовано более 400 научных статей, три монографии, два учебника. Он является главным редактором журналов «Профилактическая медицина» и «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», членом редколлегии журналов «Терапевтический архив» и «Российский кардиологический журнал».

Своими трудами профессор Бойцов С. А. внес большой вклад в развитие эпидемиологии социально-значимых хронических неинфекционных заболеваний.

Уважаемый Сергей Анатольевич! Поздравляем Вас с 60-летним юбилеем. Желаем Вам и дальше оставаться ориентиром для молодых учёных и надёжным товарищем для своих коллег. Желаем Вам крепкого здоровья и личного счастья!

Редакция журнала
«Евразийский кардиологический журнал»,
Евразийская ассоциация кардиологов

SYNERGY™

Новое поколение стентов с лекарственным покрытием

Доступна
длина стента
48 мм

- Синхронное выделение лекарственного вещества эверолимус и биодegradация ультратонкого аблюминального полимерного покрытия
- Возможное уменьшение времени эндотелизации стента и сокращение сроков приема двойной антиагрегантной терапии

на правах рекламы

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»:
101000, Москва,
Покровский бульвар, д. 4/17,
стр. 1, офис 40,
тел. +7 (495) 935 84 71
info@cardiomedics.ru
www.cardiomedics.ru

МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Название	Дата	Место проведения	Ссылка на сайт
Январь 2017			
Cardiovascular Conference at Snowmass	The Westin Snowmass Resort, Snowmass, CO	14.01.2017-18.01.2017	http://www.acc.org/education-and-meetings/meetings/meeting-items/2016/03/17/09/04/2017-snowmass
10-я Международная конференция по скорой кардиологической помощи	Тель-Авив, Израиль	15.01.2017-17.01.2017	http://isas.co.il/cardiac-care2017/
Февраль 2017			
Кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы»	Нижний Новгород, Россия	09.02.2017-10.02.2017	http://www.scardio.ru/events/kardiologicheskij_forum_prakticheskaya_kardiologiya_dostizheniya_i_perspektivy/
The 3rd World Congress on Clinical Lipidology	Brisbane, Australia,	10.02.2017-12.02.2017	http://www.clinical-lipidology.com/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterJul19
4TS international conference	Dubai, United Arab Emirates	16.02.2017-18.02.2017	http://4tsconference.com/
Advancing Cardiovascular Care of the Oncology Patient	Park Hyatt Washington, Washington, DC	17.02.2017-18.02.2017	http://www.acc.org/education-and-meetings/meetings/meeting-items/2016/05/12/09/21/2017-cardio-oncology
Big Sky Cardiovascular Update: Practical Applications in Clinical Cardiology	The Huntley Lodge, Big Sky, MT	20.02.2017-24.02.2017	http://www.acc.org/education-and-meetings/meetings/meeting-items/2016/05/23/10/40/2017-big-sky
Март 2017			
II научно-практическая конференция по коронарным осложнениям	Москва, Россия	02.03.2017-03.03.2017	http://www.samkosammit.ru/
7-я международная конференция по терапии сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, диабета, дислипидемии и кардио-метаболического синдрома фиксированными комбинациями	Канны, Франция	02.03.2017-05.03.2017	http://2015.fixedcombination.com/
CSI Asia-Pacific	Bangkok, Thailand	02.03.2017-04.03.2017	http://www.csi-congress.org/csi-asia-pacific.php
9th International DIP Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy of which Maternal Medicine meets Fetal Medicine	Барселона, Испания	08.03.2017-12.03.2017	http://www.comtecmed.com/dip/2017/Default.aspx
EuroCHORUS 2017	Strasbourg, France	15.03.2017-17.03.2017	http://www.eurochorus.fr/en/
13th International Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery Congress (UCCVS)	Izmir, Turkey	23.03.2017-26.03.2017	http://uccvs2017.org/
XIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема»	Уфа, Россия	22.03.2017-24.03.2017	http://ag-2017.cardioweb.ru/
ICCA STROKE 2017	Москва, Россия	24.03.2017-25.03.2017	http://iccaonline.org/index.php?go=300
Образовательный форум «Российские дни сердца» 2017	Москва, Россия	30.03.2017-01.04.2017	http://www.scardio.ru/events/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca_2017/
Апрель 2017			
The 13 th Annual Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS)	Rome, Italy	02.04.2017-04.04.2017	http://www.scardio.ru/events/the_13_th_annual_congress_of_the_european_cardiac_arrhythmia_society_ecas/
EUOPREVENT 2017	Malaga, Spain	06.04.2017-08.04.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroPrevent?hit_campaign_europrevent

МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Название	Дата	Место проведения	Ссылка на сайт
6th Global Experts Meeting on Cardiovascular Pharmacology and Cardiac Medications (Cardiac Pharmacology 2017)	Dubai, UAE	13.04.2017-14.04.2017	http://cardiac.pharmaceuticalconferences.com/
Научно-практическая конференция «Профилактика атеротромбоза»	Брянск, Россия	14.04.2017	http://www.scardio.ru/events/nauchnoprakticheskaya_konferenciya_profilaktika_aterotromboza/
Актуальные вопросы экстренной медицины и медицины катастроф	Луганск, ЛНР	20.04.2017-21.04.2017	http://www.centrep-lnr.su/
Форум молодых кардиологов	Красноярск, Россия	20.04.2017-21.04.2017	http://www.scardio.ru/content/activities/2017/Krasnoyarsk_inform_letter_Site.pdf
XII Российская научная конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»	Москва, Россия	20.04.2017-21.04.2017	http://www.scardio.ru/events/xii_rossiyskaya_nauchnaya_konferenciya_s_mezhdunarodnym_uchastiem_reabilitaciya_i_vtorichnaya_profilaktika_v_kardiologii/
CSI Dubai	Dubai, UAE	20.04.2017-22.04.2017	http://www.csi-congress.org/csi-dubai.php
EAS Congress 2017	Prague, Czech Republic	23.04.2017-26.04.2017	http://eas2017.com/
VIII Международный медицинский форум	Киев, Украина	25.04.2017-27.04.2017	http://www.scardio.ru/events/viii_mezhdunarodnyy_meditsinskiy_forum/
Annual Conference of the Israel Heart Society	Tel Aviv, Israel	25.04.2017-26.04.2017	http://2017.en.israelheart.com/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterNov17
HEART FAILURE 2017	Париж, Франция	29.04.2017-02.05.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Heart-Failure
Май			
EuroGUCH 2017	Lausanne, Switzerland	05.05.2017-06.05.2017	http://wp1.euroguch.com/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterSep07
ICNC 2017, NUCLEAR CARDIOLOGY & CARDIAC CT	Вена, Австрия	07.05.2017-09.05.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ICNC
EUROPCR COURSE 2017	Париж, Франция	16.05.2017-19.05.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroPCR
EUROHEARTCARE 2017	JONKOPING - SWEDEN	18.05.2017-20.05.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroHeartCare
VIII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук»	Тюмень, Россия	24.05.2017-26.05.2017	http://www.infarkta.net/for-doctors/events/viii-mezhdunarodnyy-kongress-kardiologiya-na-perekrestke-nauk/
Всероссийская научно-практическая конференция, 57 ежегодная сессия РКНПК	Москва, Россия	31.05.2017-01.06.2017	http://cardioweb.ru/conferentions/item/777
Июнь			
«Школа по проблемам хронической сердечной недостаточности»	Нижний Новгород, Россия	01.06.2017-02.06.2017	http://www.scardio.ru/events/page2/?year=2017
VII Всероссийский съезд аритмологов	Москва, Россия	01.06.2017-03.06.2017	http://www.mediexpo.ru/calendar/forums/vsa-2017/index/
X Юбилейная международная конференция «Профилактическая кардиология 2017»	Москва, Россия	15.06.2017-16.06.2017	http://www.scardio.ru/events/h_yubileynaya_mezhdunarodnaya_konferenciya_profilakticheskaya_kardiologiya_2017/
27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection	Milan, Italy	16.06.2017-19.06.2017	http://www.esh2017.eu/
Конференция CSI Foundation "Визуализация и инновации 2017"	Франкфурт, Германия	28.06.2017-01.07.2017	http://www.csi-congress.org/index.php

ПРАВИЛА
направления, рецензирования и опубликования статей,
направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал»

(составлены с учётом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Евразийский кардиологический журнал» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Евразийский Кардиологический Журнал» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: esj@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 300-350 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст.

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приве-

дённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности, или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При этом желательно, чтобы фамилии и инициалы авторов были написаны так, как автор уже цитируется в английском варианте, чтобы не было путаницы. Если транслитера-

ция не совпадает с таким написанием, фамилии должны быть исправлены не по транслитерации.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После названия издания следует ставить «/ Сост.» или «/ Ред.», инициалы и фамилии последних, в иностранных ссылках «/ Ed.».

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

По требованию международных баз данных в конце англоязычной и русскоязычной (где имеется) литературной ссылки необходимо проставить цифровой идентификатор объекта – индекс DOI – для повышения востребованности и цитируемости научных работ.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия зарубежных периодических изданий может быть представлены сокращенно, их можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus. Названия российских изданий на английском языке необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале.

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23. / Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapevtichesky arhive 2014; 9:4–23. [in Russian].

2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.

3. Bonow R. O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. Circulation. 1996. Vol. 93(11). P. 1946-1950. DOI:10.1161/01.CIR.93.11.1946.

Книги и монографии.

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. / Voloshin A.I., Subbotin Y.K. Illness and health: two sides of the adaptation. M.: Medicine, 1998.

2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии.

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89. / Nozdrachëv A. D. Functional morphology of the cardiovascular system. Diseases of the cardiovascular system / Ed. Chazov Ye.I. M.: Medicine, 1997. С. 8-89.

2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

Адрес для подачи рукописей:

121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А,
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Гончаровой Е. А.,
ecj@cardioweb.ru

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис» и авторов статей.

Подписано в печать 14.02.2017 г.

Тираж 5000 экз.

Отпечатано: ООО «Комплект Сервис»

123376, г. Москва, ул. Дружинниковская, д. 15, оф. 414



С БРИЛИНТОЙ ВЫ СПАСАЕТЕ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ¹



БРИЛИНТА[®]
тикагрелор таблетки

**ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СМЕРТЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ИМ, ЧЕМ КЛОПИДОГРЕЛ¹**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БРИЛИНТА¹. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта[®]. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта[®], применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)), включая больных, получающих лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата; активное патологическое кровотечение; внутрисердечное кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая печеночная недостаточность; совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоназолом, кларитромицином, нефазолом, ритонавиром и атазанавиром); детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **ОСТОРОЖНОСТЬ.** Предисположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активными или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающим риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта[®]. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, брадикардией, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта[®] (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию, тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта[®] уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Общие действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо проводить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта[®] рекомендован тщательный клинической и лабораторный мониторинг (частота сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрация дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина II (например, верапамил и хинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ².** Следует начинать с однократной начальной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта[®], должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ³.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечаемыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушная и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко — гиперурикемия. Нервная система: нечасто — внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные) Органы слуха: редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. Пищеварительная система: часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. Кожа и подкожные ткани: часто — подкожные или кожные геморагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко — гемартроз. Мочевыводящая система: нечасто — кровотечение из мочевыводящих путей. Repродуктивная система: нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко — увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. Постмаркетинговое применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: 000 «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта[®] (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-001058 от 27.10.2011
3. Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции.
4. Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции.

ЕЁ БУДУЩЕЕ. В ВАШИХ. РУКАХ.

45%

Снижает риск событий
заболеваемости-смертности^{2a}



Улучшает толерантность к физической
нагрузке и гемодинамические показатели^{2,4}

50%

Снижает риск госпитализаций
по поводу ЛАГ^{2,3b}



Обладает хорошей переносимостью
на протяжении длительного времени^{1,2}

МОНО&КОМБО

Эффективен как в монотерапии,
так и в комбинации с и-ФДЭ5²

**ОПСАМИТ[®] 10 мг меняет представление
о целях лечения ЛАГ**



^a Комбинированная конечная точка, ^b Комбинированная конечная точка смерти и госпитализации.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Опсамит. 2. Pulido et al N Engl J Med 2013;369(9):809-818.

3. Channik RN et al Am J Respir Crit Care Med 2013;187:A3527. 4. Sitbon O. In European Respiratory Society Annual Congress 2013, 854762.

РУ ЛП-003310 от 16.11.2015