

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

19(2)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

Прогнозирование неблагоприятных исходов  
при исследовании коронарного кровотока  
во время эхокардиографии

Применение эмпаглифлозина у пациентов с острой  
сердечной недостаточностью

sVCAM-1 как предиктор тяжелого течения COVID-19

Амбулаторная практика назначения  
гиполипидемической терапии

Эффективность антиаритмических препаратов IC класса и  
катетерных методов изоляции устьев легочных вен при ФП

Антитромботическая терапия после катетерного лечения ФП

Вторичная профилактика и качество жизни пациентов  
со стабильной ИБС

Коронарная микрососудистая дисфункция

Эволюция шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в прогнозировании риска  
развития инсульта при ФП

Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory,  
Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования



[www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com)

РФК



# Международная научно-практическая конференция «НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ»

16-18 мая 2023 года



Формат участия –  
дистанционный

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний в России и мире
- Развитие и укрепление системы общественного здоровья в Российской Федерации
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Методы индивидуальной профилактики и коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
- Современные подходы к медицинской профилактике в первичном звене здравоохранения: диспансеризация, скрининг
- Организационные и клинические аспекты проведения диспансерного наблюдения больных с хроническими неинфекционными заболеваниями
- Цифровые технологии в решении задач профилактики и лечения
- Обобщение результатов работы научных центров и практического здравоохранения за период пандемии COVID-19. Пути совершенствования и перспективы их взаимодействия по профилактике, диагностике и лечению хронических неинфекционных заболеваний в период стабилизации эпидемиологической обстановки
- Реабилитация пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями
- Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях первичной медико-санитарной помощи
- Коморбидная патология в амбулаторной и госпитальной практике. Методология ее оценки, особенности лечения, профилактики, отдаленных исходов.
- Профилактика, диагностика и лечение остеопороза на фоне коморбидных состояний.
- Возможности применения методологии создания медицинских регистров в оценке клинической практики и формировании предложений по повышению эффективности лечебно-профилактической помощи населению



■ Информация о  
мероприятии доступна  
на сайте [www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)

Для участия в Конференции  
необходимо подать заявку до  
15.03.2023 г.

Сроки подачи тезисов в рамках  
Конференции до 15.03.2023 г.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское  
кардиологическое общество



Национальный медицинский  
исследовательский центр  
терапии и профилактической  
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

Основатели журнала - д.м.н., профессор, академик РАН Рафаэль Гегамович Оганов и д.м.н., профессор Виталий Аркадьевич Рогов

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2023; т.19, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2023; v.19, N 2

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован  
Роскомнадзором 16.01.2023 (ПИ № ФС 77 - 82859)

Учредитель – ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ

Установочный тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы.

Объединенный каталог «Пресса России» – 81306:

– «УРАЛ ПРЕСС»

– интернет-каталог агентства «Книга-Сервис»,

– каталоги стран СНГ

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций  
в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная  
Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного  
разрешения учредителя

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет  
рекламодатель

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов  
и изданий ВАК (список изданий, входящих в международные  
реферативные базы данных)

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Ulrich's  
Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного  
цитирования (включен в ядро РИНЦ)

**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2021 г. - 1,081**

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте  
журнала [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com) и на сайте Научной Электронной  
Библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

### Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 330

Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: [otsec@sticom.ru](mailto:otsec@sticom.ru)

### Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: [otsec@sticom.ru](mailto:otsec@sticom.ru)

### Отпечатано:

ООО «Издательство Проспект»

121471, г. Москва, ул. Рязановская, д. 51А, стр. 1

### Издатель:

ООО «СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ»

119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-25А.

Тел.: +7 (495) 585 44 15 (размещение рекламы)

E-mail: [vasilyev.rfc@yandex.ru](mailto:vasilyev.rfc@yandex.ru), URL: [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru)

### Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

### Дизайн, верстка

Меликян Т.Г.

### Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

### Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

### Design, desktop publishing

Melikyan T.G.

### Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 10 мая 2023 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2023

### Главный редактор

Драпкина О.М.

### Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю.

Шальнова С.А.

### Выпускающий редактор

Лишута А.С.

### Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

### Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бойцов С.А. (Москва)

Бурцев В.И. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Горбунов В.М. (Москва)

Дошчидин В.Л. (Москва)

Езов М.В. (Москва)

Задонченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Калинина А.М. (Москва)

Кобалава Ж.Д. (Москва)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Концевая А.В. (Москва)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Лукьянов М.М. (Москва)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г.В. (Красноярск)

Метельская В.А. (Москва)

Митковская Н.П. (Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Индия)

Савенков М.П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Сычев Д.А. (Москва)

Ткачева О.Н. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Шостак Н.А. (Москва)

Якусевич В.В. (Ярославль)

Якушин С.С. (Рязань)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com) (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Прогнозирование неблагоприятных исходов при исследовании коронарного кровотока во время эхокардиографии**

Калинина Е.С., Загatina А.В., Сайганов С.А. ....110

**Тромбоз левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий: какая шкала оценки риска наиболее информативна?**

Заиграев И.А., Явелов И.С., Драпкина О.М., Базаева Е.В. ....117

**Клиническая эффективность и безопасность применения эмпаглитрозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью с первых суток госпитализации**

Голубовская Д.П., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Олейник И.Р., Барбараш О.Л. ....126

**Маркер эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 как предиктор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)**

Подзолков В.И., Покровская А.Е., Ванина Д.Д., Шведов И.И. ....134

**Амбулаторная практика назначения гиполипидемической терапии по данным исследования АРГО-3 (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в амбулаторной практике)**

Ежов М.В., Ахмеджанов Н.М., Колмакова Т.Е., Тюрина А.В., Мартынов А.И. ....143

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Сравнительная эффективность антиаритмических препаратов IC класса и катетерных методов изоляции устьев легочных вен у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при отсутствии структурной патологии сердца**

Царегородцев Д.А., Халикова М.А., Васюков С.С., Берая М.М., Седов А.В. ....151

**Антитромботическая терапия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после катетерного лечения**

Эшматов О.Р., Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Арчаков Е.А., Кистенева И.В. ....160

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

**Prognosis of Adverse Outcomes in the Research of Coronary Blood Flow During Echocardiography**

Kalinina E.S., Zagatina A.V., Sayganov S.A. ....110

**Left Atrial Thrombosis before Catheter Ablation or Cardioversion in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: what Risk Score is Most Informative?**

Zaigraev I.A., Yavelov I.S., Drapkina O.M., Bazaeva E.V. ....117

**Clinical Efficacy and Safety of Empagliflozin in Patients with Acute Heart Failure from the First Day of Hospitalization**

Golubovskaya D.P., Karetnikova V.N., Osokina A.B., Oleinik I.P., Barbarash O.L. ....126

**sVCAM-1 as a Marker of Endothelial Dysfunction associated with Severe Course of a Novel Coronavirus Infection (COVID-19)**

Podzolkov V.I., Pokrovskaya A.E., Vanina D.D., Shvedov I.I. ....134

**Outpatient Practice of Lipid-Lowering Therapy Prescription (According to the ARGO-3 Study)**

Ezhov M.V., Akhmedzhanov N.M., Kolmakova T.E., Tyurina A.V., Martynov A.I. ....143

### NOTES FROM PRACTICE

**Effectiveness of Class IC Antiarrhythmics in Patients with Paroxysmal Form of Atrial Fibrillation in Absence of Structural Heart Disease**

Tsaregorodtsev D.A., Khalikova M.A., Vasyukov S.S., Beraya M.M., Sedov A.V. ....151

**Antithrombotic Therapy in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation after Catheter Treatment**

Eshmatov O.R., Khlynin M.S., Batalov R.E., Archakov E.A., Kisteneva I.V. ....160

## СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

### Вторичная профилактика и качество жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Жаркова Е.Д., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П.,  
Гусейнова Э.Т., Золотарева Н.П., Марцевич С.Ю.,  
Драпкина О.М. ....167

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

### Расслаивающая внутримиекардиальная гематома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: серия клинических случаев

Сафарова А.Ф., Усеинова Р.Х., Кобалава Ж.Д.,  
Карапетыан Л.В. ....173

### Болезнь Рандю-Ослера-Вебера с высокой легочной гипертензией и интерстициальным поражением легких

Лутохина Ю.А., Благова О.В., Савина П.О.,  
Заклязьминская Е.В. ....179

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

### Коронарная микрососудистая дисфункция: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение

Трисветова Е.Л. ....186

### Эволюция шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в прогнозировании риска развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Рубаненко А.О. ....197

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

### Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: систематический обзор современных данных

Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Носова А.Г.,  
Новосел Е.О., Выжигин Д.А. ....203

### Статины и высокочувствительные сердечные тропонины: кардиотоксичность или перекрестная реактивность?

Чаулин А.М., Дупляков Д.В. ....209

К юбилею Валерия Ивановича Подзолкова ....217

## PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

### Secondary Prevention and Quality of Life of Patients with Stable Coronary Heart Disease

Zharkova E.D., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P.,  
Huseynova E.T., Zolotareva N.P., Martsevich S.Yu.,  
Drapkina O.M. ....167

## CLINICAL CASE

### Delaminating Intramyocardial Hematoma in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Series of Clinical Cases

Safarova A.F., Useinova R.Kh., Kobalava Zh.D.,  
Karapetyan L.V. ....173

### Rendu-Osler-Weber Disease with High Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease

Lutokhina Y.A., Blagova O.V., Savina P.O.,  
Zaklyazminskaya E.V. ....179

## POINT OF VIEW

### Coronary Microvascular Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment

Trisvetova E.L. ....186

### Evolution of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score for Predicting Risk of Stroke Development in Patients with Atrial Fibrillation

Rubanenko A.O. ....197

## CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

### Vasotoxic Effects of Anticancer Therapy: a Review of Current Data

Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y., Nosova A.G.,  
Novosel E.O., Vyzhigin D.A. ....203

### Statins and highly sensitive cardiac troponins: cardiotoxicity or cross-reactivity?

Chaulin A.M., Duplyakov D.V. ....209

On the Anniversary of Valery I. Podzolkov ....217

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Прогнозирование неблагоприятных исходов по результатам исследования коронарного кровотока во время эхокардиографии

Калинина Е.С.<sup>1,2\*</sup>, Загatina А.В.<sup>1</sup>, Сайганов С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский кардиологический центр «Медика», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

**Цель.** Изучить возможности визуализации коронарных артерий у пациентов, имеющих показания к эхокардиографии, и оценить связь параметров коронарного кровотока при ультразвуковом исследовании с прогнозом в отношении неблагоприятных исходов в течение последующего года.

**Материал и методы.** В исследование был включен 581 пациент. Всем исследуемым выполняли эхокардиографическое исследование по стандартной методике с визуализацией коронарных артерий. Наблюдение пациентов проводилось в течение последующего года с момента проведения эхокардиографии. Конечными точками в исследовании считали смерть от любых причин, инфаркт миокарда (ИМ), смерть/ИМ, операции реваскуляризации миокарда – стентирование и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Анализ клинических исходов проводился с помощью изучения истории болезни и амбулаторных карт, опроса пациентов во время приема, а также методом телефонного опроса пациентов или их ближайших родственников. Выполнялся ROC анализ, а также анализ выживаемости в подгруппах с использованием метода Каплана-Мейера.

**Результаты.** Визуализация сегментов коронарных артерий и оценка коронарного кровотока была возможна в 526 случаях (91%). Среди пациентов преобладали женщины (59,7% против 40,3%). За время наблюдения у 73 пациентов регистрировались конечные точки: 23 человека умерло, 4 пациента перенесли нефатальный ИМ. У 24 пациентов было проведено АКШ, 22 пациентам – коронарное стентирование. В зависимости от квартильного распределения по индексу массы тела и возрасту значимой разницы в визуализации не определено. Общая смертность была выше при скорости кровотока в стволе левой коронарной артерии/проксимальных отделах передней межжелудочковой ветви/огибающей ветви выше 64 см/с. Развитие в последующем ИМ было значимо чаще при скорости кровотока в стволе левой коронарной артерии/проксимальных отделах передней межжелудочковой ветви/огибающей ветви выше 64 см/с. Площадь под кривой 0,89, чувствительность 100%, специфичность 73,4 % ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Скоростные параметры коронарного кровотока дают долгосрочную прогностическую информацию, которую можно использовать для выявления лиц с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

**Ключевые слова:** скорость коронарного кровотока, эхокардиография, коронарные артерии, неблагоприятные исходы.



**Для цитирования:** Калинина Е.С., Загatina А.В., Сайганов С.А. Прогноз неблагоприятных исходов по результатам исследования коронарного кровотока во время эхокардиографии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(2):110-116. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-01. EDN TGEPSW

### Prognosis of Adverse Outcomes in the Research of Coronary Blood Flow During Echocardiography

Kalinina E.S.<sup>1,2\*</sup>, Zagatina A.V.<sup>1</sup>, Sayganov S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Research Center of Cardiology «Medika», Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

**Aim.** The goals of this research are to define the frequency of the coronary arteries visualization possibilities depending on various factors at routine echocardiography and estimate to the relation of coronary flow ultrasound parameters to prognosis of the adverse outcomes in the subsequent year.

**Material and methods.** The study comprises 581 consecutive patients. All patients performed echocardiography following standard method with an additional tab called «Coronary» which was set to visualize coronary arteries. Also all patients underwent a standard examination and debriefing of anamnesis. Observation of patients was the next year after echocardiography. The end points in the study – death from any cause, myocardial infarction (MI), death/MI, myocardial revascularization operations - stenting and aortocoronary bypass (CABG). The analysis of clinical outcomes was carried out using the study of medical history and outpatient cards, interviewing patients at the time of admission, as well as the method of telephone survey of patients or their next of kin. ROC analysis as well as subgroup survival analysis using the Kaplan-Meier method was performed.

**Results.** The possibility to visualize the segments of coronary arteries and to estimate the coronary flow was in 91% of cases, or 526 patients. Women predominated among the patients (59.7% versus 40.3%). During follow-up, 73 patients recorded endpoints: 23 people died, 4 patients suffered non-fatal MI. 24 patients underwent CABG, 22 patients – myocardial revascularization. Depending on the quartile distribution by body mass index and age, a significant difference in visualization was not identified. Mortality was observed significantly more frequent when the flow velocity in the left coronary artery/proximal left artery descending/circumflex artery was higher than 64 cm/s. Flow velocity in left coronary artery /proximal left artery descending 64 cm/s was the cut-off value predicting MI with 100% sensitivity, 73,4% specificity ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** Coronary flow velocity parameters provide long-term prognostic value that can be used to identify individuals with high risk of developing adverse cardiovascular events.

**Key words:** coronary flow velocity, echocardiography, coronary artery, adverse events.

**For citation:** Kalinina E.S., Zagatina A.V., Sayganov S.A. Prognosis of Adverse Outcomes in the Research of Coronary Blood Flow During Echocardiography. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(2):110-116. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-01. EDN TGEPSW

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lennohka@mail.ru

Received/Поступила: 17.01.2023

Review received/Рецензия получена: 30.01.2023

Accepted/Принята в печать: 01.02.2023

## Введение

Совершенствование ультразвуковых аппаратов и методик делает визуализацию коронарных артерий доступным диагностическим инструментом в повседневной практике. Артерию невозможно реконструировать с помощью эхокардиографии полностью, однако можно визуализировать несколько сегментов и измерить в данных участках скорость кровотока, что позволяет получить важную информацию о пациенте. Были опубликованы несколько исследований, которые показали диагностическую значимость оценки коронарного кровотока с помощью трансторакальной эхокардиографии [1-3]. В нашем предыдущем проспективном исследовании [4] была определена дополнительная прогностическая ценность ультразвуковой диагностики скоростей кровотока в коронарных артериях. Определена ее совместная связь с фракцией выброса левого желудочка в риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у различных групп пациентов. Однако до настоящего времени нет крупных международных проспективных работ прогностического значения ультразвукового исследования коронарного кровотока при рутинной эхокардиографии.

Цель исследования – изучить возможности визуализации коронарных артерий у пациентов, имеющих показания к эхокардиографии и оценить связь параметров коронарного кровотока при ультразвуковом исследовании с прогнозом неблагоприятных исходов в течение последующего года.

## Материал и методы

В данное проспективное когортное одноцентровое исследование последовательно включались все пациенты с апреля 2019 г. по март 2020 г., наблюдавшиеся в Санкт-Петербургском научно-исследовательском кардиологическом центре «Медика». Критерии включения: возраст более 18 лет; показания к проведению эхокардиографии: артериальная гипертензия, клапанные патологии сердца, одышка, предполагаемая или диагностированная ишемическая болезнь сердца. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; ранее проведенное аортокоронарное шунтирование. Всем пациентам (n=581) проводили стандартный осмотр и опрос данных анамнеза.

Исследование соответствует требованиям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие.

## Эхокардиография

Всем пациентам выполняли эхокардиографию по стандартной рекомендованной методике [5]. Для визуализации коронарных артерий использовали дополнительную вкладку Coronary на аппаратах Vivid 7 Dimension и Vivid E9 GE с помощью секторных датчиков M4S и M5S-D. Для обнаружения коронарных артерий применяли стандартные и модифицированные парастернальные позиции по короткой и длинной оси из второго или третьего межреберья.

Нормальный антеградный кровоток ствола левой коронарной артерии (СЛКА) исходит из левого коронарного синуса и имеет красный или синий цвет в зависимости от расположения датчика, анатомических особенностей грудной клетки и отхождения левой коронарной артерии (рис. 1.)

Визуализацию передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) осуществляли по четким анатомическим критериям — передняя межжелудочковая борозда, начало отхождения первой диагональной артерии и сосочковые мышцы. Нормальный антеградный кровоток в ПМЖВ до верхушки определяли как красного цвета ламинарный ток по цветной доплерографии, который отражает направление потока от основания к верхушке левого желудочка. Проксимальный сегмент ПМЖВ лоцировали путем незначительного изменения плоскости изображения в модифицированной левой парастернальной позиции по короткой или длинной осям (рис. 2).

Срединный сегмент ПМЖВ визуализировали в нижней левой парастернальной позиции по 3 или 5 межреберью и модифицированной парастернальной позиции по короткой или длинной оси левого желудочка в передней межжелудочковой борозде, а также модифицированной верхушечной трехкамерной позиции (см. рис. 2).

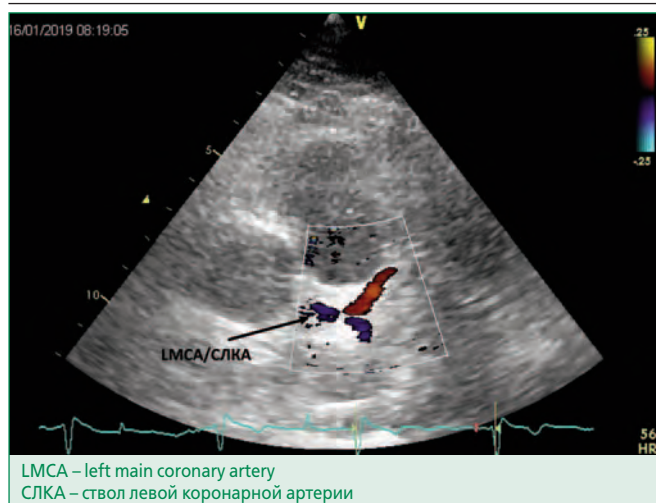


Figure 1. Visualization of LMCA (modified left parasternal position, the long axis)

Рисунок 1. Визуализация СЛКА (модифицированная левая парастеральная позиция, длинная ось)

### Количественная оценка кровотока в артериях сердца

В коронарных артериях измеряли пиковую диастолическую скорость путем точечного поиска наибольшей скорости (рис. 3). Значимым увеличением скорости считали повышение  $> 65$  см/с.

Пациентов наблюдали в течение последующего года с момента проведения эхокардиографии с оценкой параметров коронарного кровотока. Конечными точками в исследовании считали смерть от любых причин, инфаркт миокарда (ИМ), смерть/ИМ, операции реваскуляризации миокарда – стентирование и аортокоронарное шунтирование (АКШ).

### Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Бельгия). Качественные данные представлены в виде встречаемости в когорте (%) с 95% доверительным интервалом (ДИ), тогда как количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или медианы (Me) с межквартильным диапазоном (25%; 75%) в зависимости от нормальности распределения. Сравнение непрерывных величин в группах осуществляли при помощи парного теста t-критерия Стьюдента. Для определения пороговых величин использовали ROC анализ метод ДеЛонга. С помощью последнего также вычисляли значения чувствительности и специфичности. Анализ выживаемости в подгруппах проводили с использованием метода Каплана-Мейера. Критическим уровнем значимости нулевой статистической гипотезы считалось значение  $p < 0,05$ .

### Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди пациентов преобладали женщины (59,7% против 40,3%). За время наблюдения у 73 пациентов регистрировались конечные точки: 23 человека умерло, 4 пациента перенесли нефатальный ИМ. У 24 пациентов была проведена реваскуляризация миокарда по типу АКШ, из которых у 10 человек ранее была диагностирована ишемическая болезнь сердца (5 – ИМ со стентированием коронарных артерий, 2 – с ранее перенесенным ИМ, 3 – с проведенным ранее стентированием). Также за время на-

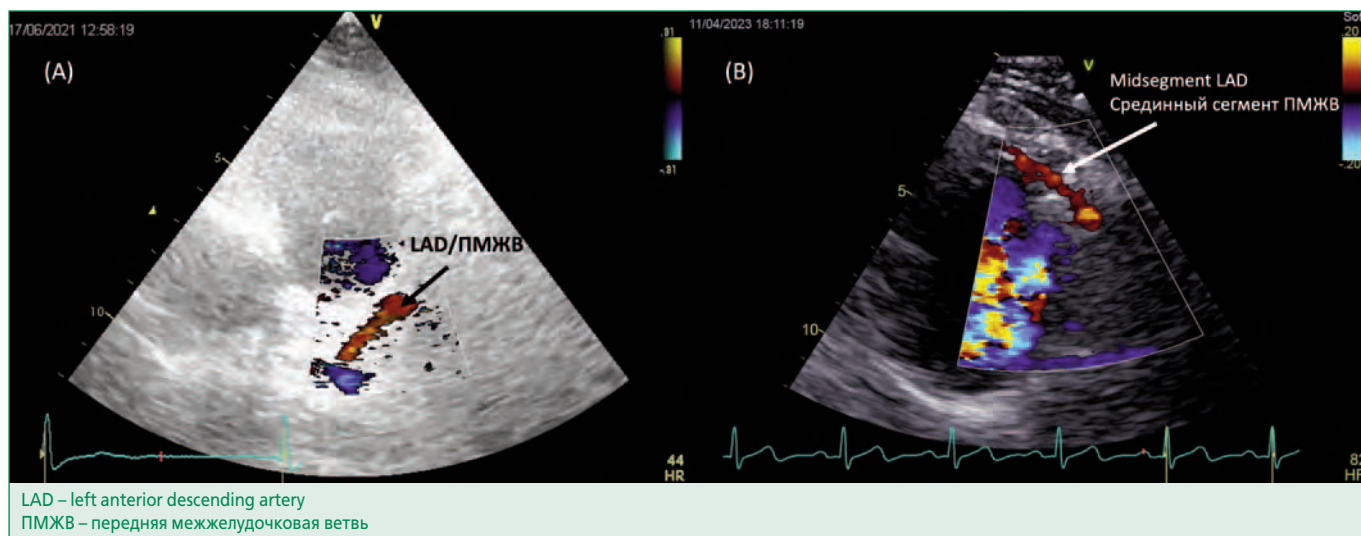


Figure 2. Visualization of the LAD (A; modified left parasternal long axis position) and midsegment LAD in the anterior interventricular furrow (B; modified short-axis parasternal position)

Рисунок 2. Визуализация ПМЖВ (А; модифицированная левая парастеральная позиция, длинная ось) и срединного сегмента ПМЖВ в передней межжелудочковой борозде (В; модифицированная левая парастеральная позиция, короткая ось)

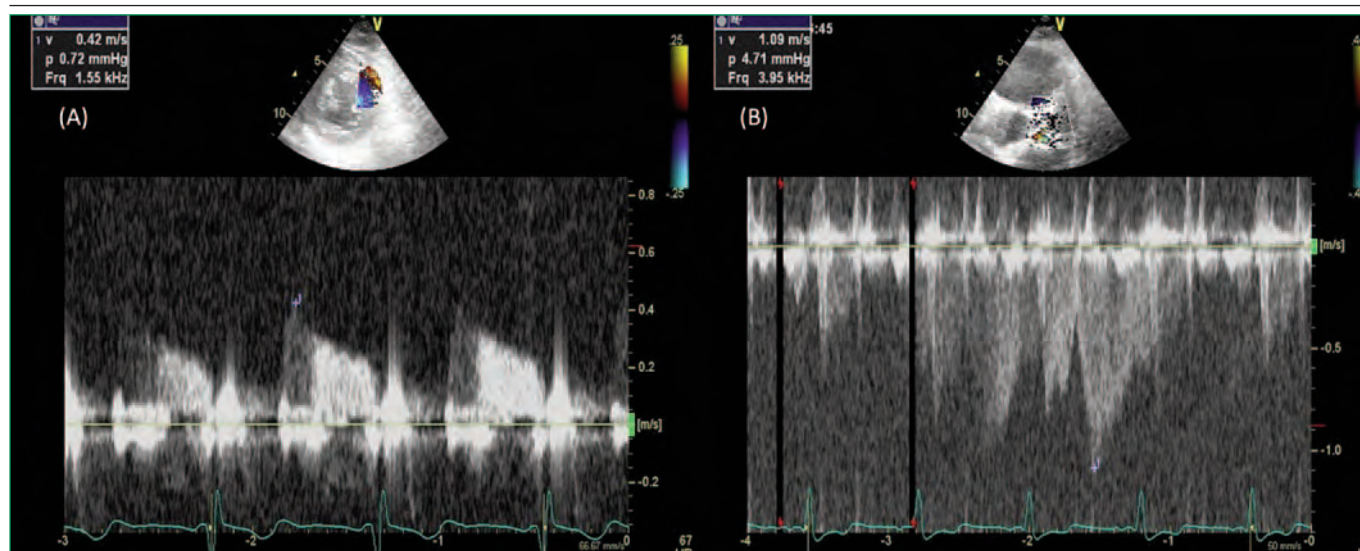


Figure 3. Velocity indicators in various segments of the coronary arteries (A – normal; B – severe atherosclerotic lesion)  
Рисунок 3. Скоростные показатели в различных сегментах коронарных артерий (А – норма, В – тяжелое атеросклеротическое поражение)

Table 1. Clinical characteristics of patients (n=581)

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов (n=581)

Параметр	Значение
Возраст (лет)	60,0±15,2
Мужчины, n (%)	234 (40,3)
Индекс массы тела, г/м <sup>2</sup>	28,0±5,7
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,9±0,2
Сахарный диабет, n (%)	72 (12,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	462 (79,5)
ИМ в анамнезе, n (%)	61 (10,4)
Стентирование КА в анамнезе, n (%)	58 (10,0)
Статус курения, n (%)	
• Курение	44 (7,6)
• Бывший курильщик	108 (18,6)
Кардиалгия, n (%)	
• Типичная стенокардия	51 (8,7)
• Атипичная стенокардия	65 (11,2)
• Неангиозная грудная боль	169 (29,1)
Синусовый ритм, n (%)	499 (85,8)
Фибрилляция предсердий, n (%)	63 (10,8)
Ритм постоянного электрокардиостимулятора, n (%)	11 (1,9)
Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±SD, если не указано иное	
ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарная артерия	

блюдения 22 пациентам была проведена реваскуляризация миокарда по типу стентирования (из которых у 5 пациентов ранее был перенесен ИМ)

В общей группе включенных преобладали пациенты с артериальной гипертензией, в то время как пациентов с известной ишемической болезнью сердца было только 10,4%.

#### Возможность визуализации СЛКА, проксимального и срединного сегментов ПМЖВ у общей группы исследуемых

Скорость кровотока в СЛКА, проксимальном сегменте ПМЖВ во время эхокардиографии из общей группы была измерена в 526 случаях 91% (95% ДИ 87-92). Оценка скорости кровотока в срединном сегменте ПМЖВ, также как и проксимального сегмента ПМЖВ была измерена в 527 случаях, 91% (95% ДИ 88-93).

В зависимости от квартильного распределения по возрасту все пациенты были распределены в подгруппы (табл. 2). Значимой разницы в визуализации проксимального сегмента ПМЖВ/ огибающей ветви (ОВ) и срединного сегмента ПМЖВ в зависимости от возраста по квартильному распределению не определено.

Также в зависимости от квартильного распределения по индексу массы тела значимого различия в визуализации проксимального сегмента ПМЖВ/ОВ и срединного сегмента ПМЖВ выявлено не было (табл. 3).

#### Возможность визуализации СЛКА проксимального и срединного сегментов ПМЖВ в зависимости от данных анамнеза и показателей эхокардиографии

Визуализация не зависела от пола, возраста, массы тела, статуса курения, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, предшествующего ИМ, частоты сердечных сокращений, конечно-диастолического объема левого желудочка и его индекса, фракции выброса, давления в легочной артерии и глобальной продольной функции левого желудочка.

Значимую роль в возможности визуализации опре-

Table 2. Visualization of the proximal and median LAD segments depending on age

Таблица 2. Визуализация проксимального и срединного сегментов ПМЖВ в зависимости от возраста

Визуализация	18-50 лет (n=141)	51-62 лет (n=148)	63-71 лет (n=153)	72-97 лет (n=139)	p
Проксимальный сегмент ПМЖВ/ОВ, %	88 (82-92)	88 (82-92)	95 (91-98)	91 (86-95)	0,170
Срединный сегмент ПМЖВ, %	89 (83-93)	88 (82-92)	96 (92-99)	89 (83-94)	0,070
Данные представлены в виде % (95% ДИ)					
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ОВ – огибающая ветвь, ДИ – доверительный интервал					

Table 3. Visualization of proximal and middle segments LAD depending on the body mass index

Таблица 3. Визуализация проксимального и срединного сегментов ПМЖВ в зависимости от индекса массы тела

Визуализация	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )				p
	15,5-23 (n=140)	24-27,3 (n=150)	27,4-31,1 (n=140)	31,2-50,6 (n=151)	
Проксимальный сегмент ПМЖВ/ОВ, %	89 (83-93)	91 (86-95)	94 (89-97)	89 (83-93)	0,46
Срединный сегмент ПМЖВ, %	90 (84-94)	92 (87-95)	94 (89-97)	87 (81-91)	0,52
Данные представлены в виде % (95% ДИ).					
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ОВ – огибающая ветвь, ДИ – доверительный интервал					

делил такой показатель, как индекс объема левого предсердия ( $p < 0,009$  для СЛКА/проксимального сегмента ПМЖВ/ОВ и  $p < 0,004$  для срединного сегмента ПМЖВ).

#### Связь параметров коронарного кровотока с последующими неблагоприятными событиями у общей группы пациентов

ROC-анализ показал, что последующая общая смертность наблюдалась значимо чаще при скорости кровотока в СЛКА/проксимальных отделах ПМЖВ/ОВ  $> 64$  см/с.

Развитие в последующем ИМ была значимо чаще при скорости кровотока в СЛКА/проксимальных отделах ПМЖВ/ОВ  $> 64$  см/с. Площадь под кривой 0,89, чувствительность 100%, специфичность 73,4%,  $p < 0,0001$  (рис. 4). Также ROC-анализ показал значимо большую частоту последующих операций реваскуляризации миокарда при скорости кровотока в СЛКА/проксимальных отделах ПМЖВ/ОВ  $> 64$  см/с. Площадь под кривой 0,84, чувствительность 83,3%, специфичность 76,8%  $p < 0,0001$  (см. рис. 4).

В зависимости от квартильного распределения скорости кровотока СЛКА/проксимального сегмента

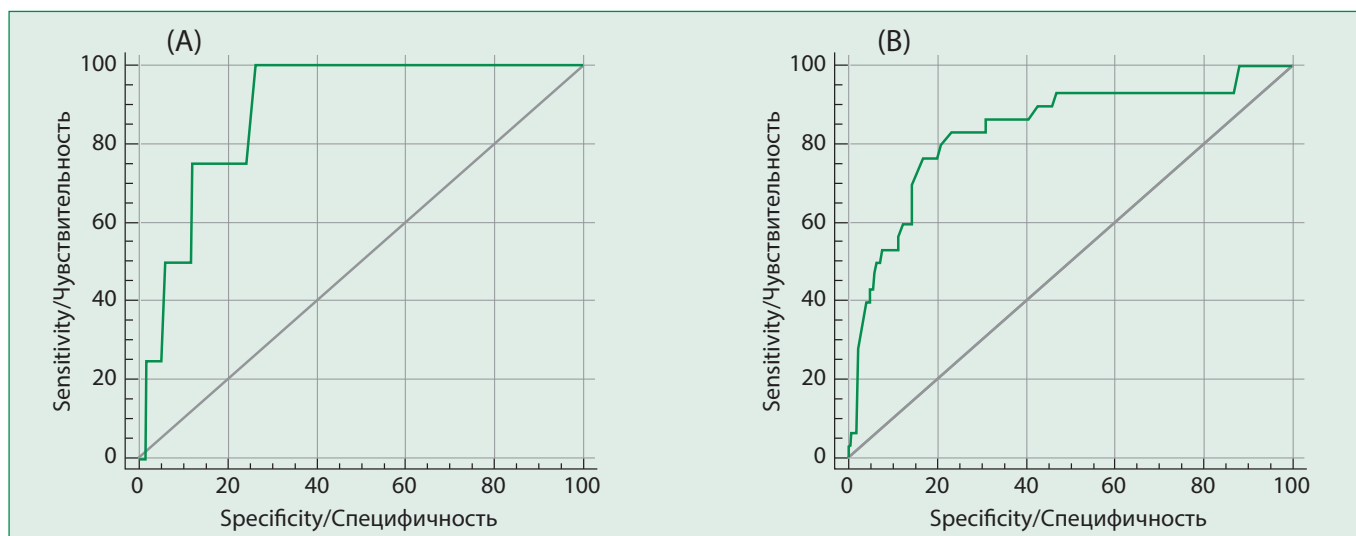


Figure 4. ROC analysis: the occurrence of myocardial infarction (A) and myocardial revascularization (B) is significantly more frequent when the blood flow velocity in the left main coronary artery/proximal segment of the left anterior descending artery/ circumflex artery is above 64 cm/s.

Рисунок 4. ROC-анализ: развитие ИМ (А) и случаев реваскуляризации миокарда (В) значимо чаще при скорости кровотока в стволе левой коронарной артерии/проксимальных отделах ПМЖВ/ОВ  $> 64$  см/с.

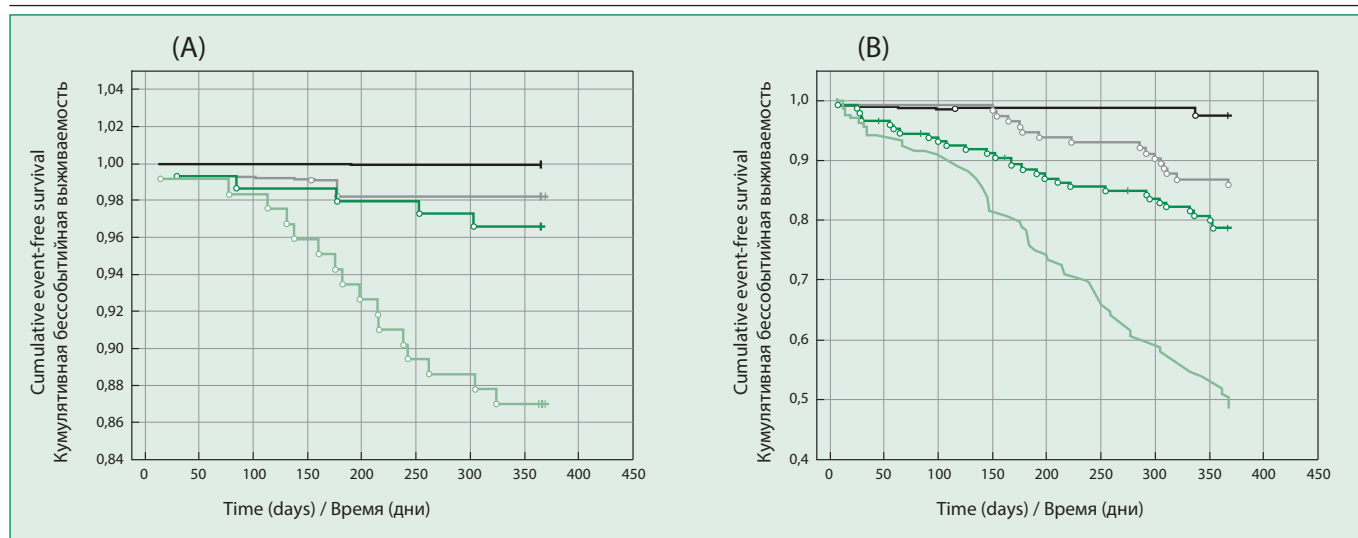


Figure 5. Kaplan-Meier curves for total mortality + myocardial infarction (A) and all adverse outcomes (B)  
Рисунок 5. Кривые Каплана-Майера в развитии общей смертности+ИМ (А) и всех неблагоприятных исходов (В)

ПМЖВ/ОВ (1-й квартиль от 15 до 32 см/с; 2-й квартиль – от 33 до 46 см/с; 3-й квартиль от 47-65 см/с; 4-й квартиль – >65 см/с) смертность/ИМ значительно повышалась среди пациентов со скоростью >65 см/с,  $p < 0,00002$  (рис. 5).

При этом среди больных группы 1 (со скоростями <32 см/с) частота суммарной точки неблагоприятных исходов была значительно ниже по сравнению с больными группы 2 (скорости кровотока от 33 до 46 см/с;  $p < 0,006$ ), группы 3 (скорости кровотока от 47-65 см/с;  $p < 0,0002$ ) и от группы 4 (скорость кровотока >65 см/с;  $p < 0,0000001$ ). При этом частота появления неблагоприятных исходов в группе 2 (скорости кровотока от 33 до 46 см/с) была меньше, чем в 4 группе (скорость кровотока >65 см/с;  $p < 0,0000001$ ). В 3 группе (скорости кровотока от 47-65 см/с) неблагоприятные исходы регистрировали реже, чем у больных 4 группы (скорость кровотока >65 см/с;  $p < 0,000001$ , см. рис. 5).

## Обсуждение

В работе получены данные, свидетельствующие о высокой доступности визуализации проксимального и срединного сегментов ПМЖВ левой коронарной артерии. Ранее многие авторы писали о высокой доступности визуализации коронарных артерии при эхокардиографии только у конкретно отобранных групп пациентов, однако наша работа показала, что у исследованных пациентов также была высокая возможность визуализации артерий независимо от таких факторов риска, как наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения и индекса массы тела. Несмотря на удовлетворительную визуализацию во всех группах, наилучшая оказалась на фоне увеличения левого предсердия, что, возможно, связано с изме-

нением положения левого коронарного синуса при расширении предсердия, когда коронарный синус становится более доступным для ультразвукового сканирования. Несмотря на предыдущие сомнения некоторых авторов о возможности визуализации коронарных артерий у пациентов с избыточной массы тела, ожирением и курением в анамнезе, имеются работы [6] в которых описано, что ожирение у пациентов значительно не влияло на возможность визуализации СЛКА и ПМЖВ, что согласуется с данными нашего исследования. Нами была определена значимость связи высоких скоростей в коронарных артериях с дальнейшим неблагоприятным прогнозом. По закону гидродинамики более узкое место в системе имеет большую скорость движения жидкости. Аналогично, при стенотическом клапанном поражении, более высокая скорость свидетельствует о более серьезном сужении клапана. В коронарной артерии также большая скорость указывает на большую тяжесть нарушения кровотока, что приводит к более высокому развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В международной медицинской литературе ранее было одно исследование, в котором ранее изучалась прогностическая роль скорости коронарного кровотока, измеренной во время эхокардиографии. В статье демонстрируется, что более высокий коронарный поток в проксимальных отделах левой коронарной артерии дает прогностическую информацию для выявления общей и сердечной смертности, помимо всех основных эхокардиографических параметров у пациентов с известным или предполагаемым заболеванием сердца [7]. Однако данная работа имеет ряд ограничений в выводах из-за ретроспективного дизайна исследования. Аналогичные данные были получены с помощью магнитно-резонансной томографии, предполагая, что высокий ко-

ронарный поток имеет влияние на прогноз. Коронарный кровоток был значительно выше у пациентов с известной ишемической болезнью сердца, чем у пациентов с отсутствием каких-либо сердечно-сосудистых событий при магнитно-резонансной томографии [8]. Ранее мы описывали лишь прогностическую роль высоких скоростей в коронарных артериях дополнительно к фракции выброса [4]. Однако, в данной работе мы определили отдельно прогностическую значимость от всех факторов риска и показателей эхокардиографии. Также имеются публикации, которые продемонстрировали широкий диапазон пороговых значений максимальной скорости коронарного кровотока для диагностики значимых стенозов (80-150 см/с) с помощью коронароангиографии. В текущем прогностическом исследовании пороговое значение ниже, чем в таковых диагностических. Было показано, что увеличение скорости более 64 см/с в проксимальных отделах коронарных артерий является сильным и независимым предиктором развития неблагоприятных событий таких как смерть/ИМ даже при краткосрочном прогнозе в последующий год.

#### Ограничения исследования

Данное исследование имеет несколько ограничений. Не исследовался кровоток в правой коронарной артерии. Возможность визуализации коронарных артерий зависит от опыта и современных ультразвуковых аппаратов. Не исключается возможность того, что угол между коронарным кровотоком и лучом доплера

при измерении скорости мог в некоторых случаях быть неверным. Кроме того, не было коронарной ангиографической информации для исследуемой когорты пациентов. Другим ограничением является неоднородный характер исследуемых пациентов, включая ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь и клапанные пороки сердца. Также данное исследование является одноцентровым с коротким периодом наблюдения, поэтому необходимо подтверждение результатов в многоцентровых исследованиях.

#### Заключение

Визуализация коронарных артерий возможна в более чем 90% случаях при эхокардиографии независимо от различных данных анамнеза, факторов риска и показателей эхокардиографии.

Визуализация левой коронарной артерии лучше при увеличении индекса объема левого предсердия. Пороговая скорость коронарного кровотока в прогнозе развития неблагоприятных исходов в течение последующего года определена, как 64 см/с для СЛКА/проксимального сегмента ПМЖВ/ОВ.

**Отношения и Деятельность.** Нет. Исследование проведено при поддержке Северо-Западного государственного медицинского университета.

**Relationships and Activities.** None. The study was performed with the support of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

#### References / Литература

1. Rigo F, Caprioglio F. Transtenotic coronary flow velocity assessment: a new road map for non-invasive coronary evaluation? Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(12):1318-9. DOI:10.1093/ehjci/jev182.
2. Karpov RS, Boshchenko AA, Vrublevsky AV. Transthoracic Ultrasound Imaging of Main Coronary Arteries. Tomsk: STT; 2015. (In Russ.) [Карпов Р.С., Бощенко А.А., Врублевский А.В. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий. Томск: STT. 2015].
3. Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Karpov RS. Evaluation of stenotic left main coronary artery and left anterior descending coronary artery with a help of transthoracic echocardiography. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016;(2):20-9 (In Russ.) [Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Диагностика стенозов ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей коронарной артерии с помощью трансторакальной эхокардиографии. Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2016;(2):20-9]. DOI:10.17802/2306-1278-2016-2-20-29.
4. Zagatina A, Guseva O, Kalinina E, et al. Additive prognostic value of high baseline coronary flow velocity to ejection fraction during resting echocardiography: 3-year prospective study. Acta Cardiol. 2022;1-11. DOI:10.1080/00015385.2021.2013004.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003.
6. Zagatina A, Zhuravskaya N, Caprnda M, et al. Should we routinely assess coronary artery Doppler in daily echocardiography practice? Acta Cardiol. 2022;77(7):573-79. DOI:10.1080/00015385.2021.1973771.
7. Morofuji T, Saito M, Inaba S, et al. Prognostic value of proximal left coronary artery flow velocity detected by transthoracic doppler echocardiography. Int J Cardiol Heart Vasc. 2018;19:52-7. DOI:10.1016/j.ijcha.2018.04.003.
8. Kato S, Fukui K, Kodama S, et al. Prognostic value of resting coronary sinus flow determined by phase-contrast cine cardiovascular magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2021;23(1):97. DOI:10.1186/s12968-021-00790-9.

Сведения об Авторах/About the Authors:

**Калинина Елена Сергеевна** [Elena S. Kalinina]  
eLibrary SPIN 1022-1800, ORCID 0000-0002-4007-3322  
**Загати́на Анже́ла Валенти́новна** [Angela V. Zagatina]  
eLibrary SPIN 4321-4321, ORCID 0000-0002-9085-4872

**Сайганов Сергей Анатольевич** [Sergey A. Sayganov]  
eLibrary SPIN 2174-6400, ORCID 0000-0001-8325-1937

# Тромбоз левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий: какая шкала оценки риска наиболее информативна?

Заиграев И. А.\*, Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины  
Минздрава России, Москва, Россия

**Цель.** Сопоставить информативность различных шкал в оценке вероятности наличия тромба в левом предсердии (ЛП) и/или его ушке (уЛП) при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) перед катетерной аблацией (КА) или кардиоверсией (КВ) у больных с неклапанной фибрилляцией (нФП) или трепетанием предсердий (ТП).

**Материалы и методы.** В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы истории болезни 1994 пациентов с нФП или ТП с 2014 по 2019 гг., которым была проведена ЧПЭхоКГ перед плановыми КА или КВ. За этот период выявлены 33 больных с тромбом в ЛП/уЛП. Для группы сравнения случайным образом были отобраны 167 пациентов без тромбоза ЛП/уЛП. В качестве предикторов тромбоза ЛП/уЛП оценивались сумма баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, R-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, R<sub>2</sub>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF, mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-AFR и ATRIA.

**Результаты.** Среди отобранных пациентов (n=200; возраст 60,3±10,9 лет; 55% мужчин) преобладали больные неклапанной ФП (87,5%) и пациенты, госпитализированные для КА (84,0%). Сумма баллов по всем изученным шкалам была выше у больных с тромбом в ЛП/уЛП и при однофакторном регрессионном анализе ассоциировалась с тромбозом ЛП/уЛП. Площадь под характеристической кривой оказалась наиболее высокой у шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF [0,84 при 95% границах доверительного интервала (ДИ) 0,76-0,91]. При учете суммы баллов по всем изученным шкалам единственным независимым предиктором тромба в ЛП/уЛП была сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF [отношение шансов (ОШ) 1,37; 95% ДИ 1,21-1,55; p=0,004]. ОШ выявления тромбоза ЛП/уЛП у больных с суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF более 3 составило 12,8 (95% ДИ 3,8-43,9; p<0,0001) при чувствительности, специфичности, предсказующей ценности положительного и отрицательного результатов 90,6%, 57,1%, 30,2% и 96,7%, соответственно.

**Заключение.** В изученной группе больных с неклапанной ФП или ТП, направленных на КА или плановую КВ, не имевших выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний, более высокая сумма баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, R-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, R<sub>2</sub>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF, mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-AFR и ATRIA ассоциировалась с наличием тромба в ЛП/уЛП. Наиболее информативной была сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, тромбоз левого предсердия, тромбоз ушка левого предсердия, шкала оценки риска, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF, катетерная аблация, кардиоверсия.



**Для цитирования:** Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В. Тромбоз левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий: какая шкала оценки риска наиболее информативна? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):117-125. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-04. EDN PXILTZ

## Left Atrial Thrombosis before Catheter Ablation or Cardioversion in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: what Risk Score is Most Informative?

Zaigraev I. A.\*, Yavelov I. S., Drapkina O. M., Bazaeva E. V.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Aim.** To compare different scores in assessment of risk of left atrial or its appendage thrombosis (LAAT) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) or atrial flutter (AFL) undergoing transesophageal echocardiography before catheter ablation (CA) or cardioversion (CV).

**Material and methods.** In retrospective, single-center, case-control study medical records of 1994 patients with non-valvular AF or AFL from the period 2014-2019, who underwent transesophageal echocardiography before CA or elective CV, were analyzed. LAAT was detected in 33 of them. For the control group, 167 patients without LAAT were randomly selected from this database. CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, R-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, R<sub>2</sub>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF, mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-AFR, ATRIA scores were evaluated and compared as potential predictors of LAAT.

**Results.** Mean age of studied patients (n=200) was 60.3±10.9, 55% of them were males. Most of patients had non-valvular AF (87,5%) and were assessed before CA (84,0%). All risk scores were associated with LAAT and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF score was most informative [AUC 0.84; 95% confidence interval (CI) 0.76-0.91]. According to multivariate analysis in a logistic regression model among studied risk scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF score was the single independent predictor of LAAT [odds ratio (OR) 1.37; 95% CI 1.21-1.55; p=0.004]. OR of LAAT among patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF >3 was 12.8 (95% CI 3.75-43.9; p<0.0001) with sensitivity, specificity, positive and negative predicting values 90.6%, 57.1%, 30.2% and 96.7% respectively.

**Conclusion.** In the studied group of patients with non-valvular AF or AFL, without severe structural heart disease and severe concomitant diseases CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, R-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, R<sub>2</sub>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF, mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-AFR, ATRIA scores were associated with LAAT. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-RAF score was the most informative.

**Key words:** atrial fibrillation, non-valvular atrial fibrillation, left atrial thrombosis, left atrial appendage thrombosis, risk score, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-RAF, catheter ablation, cardioversion.

**For citation:** Zaigraev I. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M., Bazaeva E. V. Left Atrial Thrombosis before Catheter Ablation or Cardioversion in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: what Risk Score is Most Informative? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):117-125. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-04. EDN PXILTZ

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zaigraevivan2002@yandex.ru

Received/Поступила: 23.01.2023

Review received/Рецензия получена: 02.02.2023

Accepted/Принята в печать: 21.02.2023

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное устойчивое нарушение ритма сердца, независимый фактор риска ишемического инсульта. Чаще всего встречается неклапанная ФП (нФП), возникающая у больных без механических протезов клапанов сердца и гемодинамически значимого митрального стеноза [1-3]. Более 90% тромбов при ФП локализуются в левом предсердии и/или его ушке (ЛП/уЛП) [4]. Пероральные антикоагулянты позволяют снизить риск возникновения инсульта при нФП на 65-80%, однако частота кардиоэмболических осложнений и периферических тромбоэмболий на фоне использования антикоагулянтов остается достаточно высокой и составляет 1,1-2,4% в год [5-7]. Одной из причин сохранения риска кардиоэмболических осложнений может быть наличие тромба в ЛП/уЛП на фоне приема антикоагулянтов. При обследовании с нФП перед катетерной аблацией (КА) или кардиоверсией (КВ) частота выявления тромба в ЛП/уЛП составляет 3% и, очевидно, может быть выше среди больных с более выраженной сердечно-сосудистой и/или сопутствующей патологией [8]. Возможности прогнозирования наличия тромба к ЛП/уЛП у больных с ФП до инструментального обследования [чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), магнитно-резонансная томография с контрастированием, компьютерная томография с контрастированием] ограничены [9-11].

Известно, что чем больше сумма баллов по шкалам, разработанным для оценки риска инсульта при нФП (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC), тем чаще выявляется тромбоз ЛП/уЛП [12]. Существуют также шкалы, предложенные для прогнозирования наличия тромба в ЛП/уЛП перед КА или КВ при нФП, которые чаще всего являются модификацией шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC [13, 14]. Однако как правило эти «новые» шкалы не валидированы на разных контингентах больных с нФП и их информативность ранее не сопоставлялась.

Цель исследования – сопоставить информативность различных шкал в оценке вероятности наличия тромба

в ЛП/уЛП при ЧПЭхоКГ перед КА или КВ у пациентов с нФП или ТП.

## Материал и методы

В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы истории болезни 1994 пациентов с нФП или трепетанием предсердий (ТП), поступавших в Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины за период с апреля 2014 г. по декабрь 2019 г. для проведения КА или плановой КВ. Наличие ФП или ТП было документировано на ЭКГ или по данным холтеровского мониторинга в течение 24 ч не позднее чем за 1 мес. до обращения. До вмешательства всем больным проводилась ЧПЭхоКГ для исключения тромба в ЛП/уЛП.

В исследование не включали больных с механическими протезами клапанов сердца, умеренным или тяжелым митральным стенозом, выраженными электролитными нарушениями, декомпенсацией сердечной недостаточности, выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), заболеваниями щитовидной железы, острыми воспалительными заболеваниями, онкологическими заболеваниями, терминальной стадией хронической болезни почек.

Было выявлено 33 больных с тромбом в ЛП/уЛП, что составило 1,3% от общей выборки за 2014-2019 гг. Для контрольной группы случайным образом (с использованием генератора случайных чисел) отобрано 167 человек из оставшихся больных без тромбоза ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ.

Работа одобрена независимым этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России.

### Шкалы расчета риска ЛП/уЛП

Использовались следующие шкалы для оценки риска инсульта у больных с нФП.

- Шкала CHADS<sub>2</sub>: по 1 баллу присваивается за наличие ХСН, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), возраст >75 лет; 2 балла – за инсульт в анамнезе [1].

- Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: по 1 баллу присваивается за наличие ХСН, СД, возраст 65-74 года, женский пол, поражение периферических артерий; 2 балла – за инсульт в анамнезе, возраст > 75 лет [7].
- Шкала ATRIA: по 1 баллу присваивается за ХСН или фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40%, АГ, СД, женский пол, протеинурию, расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле MDRD <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 3 балла – за возраст 65-74 лет; 5 баллов – за возраст 75-84 лет; 6 баллов – за возраст 85 и старше; 8 баллов – за наличие инсульта в анамнезе [15].
- Шкала R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>: сумма баллов по CHADS<sub>2</sub> плюс 2 балла при клиренсе креатинина ≤60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле Кокрофта-Голта [16].
- Шкала R<sub>2</sub>-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc плюс 2 балла за СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (формула расчета в публикации не указана) [17].
- Шкала mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: единственное отличие от шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc заключалось в начислении баллов за возраст – промежуток 50-74 года приравнивается к 1 баллу [18].
- Шкала R-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, предложенная для прогнозирования риска инсульта у больных с нФП, госпитализированных с острым инфарктом миокарда: сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc плюс 1 балл при рСКФ 50-59,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровне мочевины ≥25 мг/дл и 2 балла при рСКФ по формуле MDRD <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [19]. Дополнительные баллы присваивались также за наличие ФП в момент госпитализации и проведение чрескожного коронарного вмешательства.

Использовались также следующие шкалы, предложенные для прогнозирования тромбоза ЛП/уЛП у больных с нФП.

- Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-AFR: сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc плюс 1 балл при рСКФ по формуле MDRD <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличии персистирующей формы ФП (продолжительностью > 7 дней) [13].
- Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF: сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc плюс 2 балла при рСКФ по формуле MDRD <56 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 4 балла при персистирующей форме ФП (продолжительностью > 7 дней), 10 баллов при постоянной форме ФП [14].

В данном исследовании ХСН определялась как наличие симптомов или ФВЛЖ <40%, рСКФ вычислялась по формуле СКД-EPI [20, 21]. При подсчете суммы баллов по шкале шкалы R-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не учитывались баллы за наличие ФП при госпитализации и выполненное чрескожное коронарное вмешательство. Учет остальных параметров изучаемых шкал не отличался от представленного в соответствующих публикациях.

### Статистический анализ

При статистической обработке использовались стандартные пакеты программы SPSS v.22 (SPSS Inc., США). Для сравнения дискретных переменных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона с коррекцией на непрерывность, при малом количестве наблюдений – точный тест Фишера. Для определения нормальности распределения количественных переменных использовались тесты Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова. При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением использовался t-тест для двух несвязанных выборок и значения переменных представлялись как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Если распределение количественной переменной не соответствовало нормальному, их значения представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%) и для сравнения применялся непараметрический ранговый критерий Мана-Уитни.

Для выявления предикторов тромбоза ЛП/уЛП использовался анализ в модели бинарной логистической регрессии. Многофакторный регрессионный анализ выполнялся пошаговым методом. В него включались переменные со значением критерия статистической значимости при однофакторном регрессионном анализе <0,1, связанные с изучаемым исходом по результатам предшествующих исследований, а также только данные, известные как минимум для 80% наблюдений в обеих группах. Для выявления неблагоприятных значений непрерывных переменных и характеристики диагностического значения шкал оценки риска в отношении тромбоза ЛП/уЛП использовался анализ характеристической кривой. Отрезную точку выбирали с учетом значений индекса Юдена и сопоставления отношения шансов (ОШ) тромбоза ЛП/уЛП для высоких и низких значений показателя. Чувствительность, специфичность, предсказующая ценность положительного и отрицательного результатов рассчитывали с помощью таблиц сопряжения.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

### Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование ( $n=200$ ), представлена в табл. 1 и 2. Преобладали пациенты с нФП и больные, госпитализированные для КА. Аритмия чаще была малосимптомной, 3-4 функциональные классы по модифицированной шкале EHRA отмечались у трети больных. Изученная группа характеризовалась частым наличием артериальной гипертензии и ХСН в анамнезе (в основном 2 функционального класса по NYHA), в то время как другие значимые сопутствующие заболевания отмечались существенно реже.

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n=200)

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование (n=200)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	110 (55,0)
Возраст, лет	60,3±10,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (26,6; 28,7)
Планируемая катетерная абляция, n (%)	172 (84,0)
Планируемая кардиоверсия, n (%)	28 (16,0)
<b>Особенности аритмии</b>	
ФП, n (%)	175 (87,5)
ТП, n (%)	25 (12,5)
Пароксизмальная ФП/ТП, n (%)	132 (66,0)
Персистирующая ФП/ТП, n (%)	58 (29,0)
Длительно персистирующая ФП/ТП, n (%)	10 (5,0)
ФП/ТП при поступлении, n (%)	107 (53,5)
ФК класс по модифицированной шкале EHRA, n (%)	
• 1	13 (6,5)
• 2a	49 (24,5)
• 2b	69 (34,5)
• 3	66 (33,0)
• 4	3 (1,5)
• 3 и 4	69 (34,5)
<b>Данные анамнеза</b>	
Артериальная гипертензия, n (%)	166 (83,0)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	68 (34,0)
• NYHA I ФК	10 (5,0)
• NYHA II ФК	45 (22,5)
• NYHA III ФК	13 (6,5)
Инфаркт миокарда, n (%)	15 (7,5)
Стенокардия, n (%)	17 (8,5)
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	9 (4,5)
Сахарный диабет, n (%)	26 (13,0)
Инсульт, n (%)	22 (11,0)
Катетерная абляция ФП, n (%)	33 (16,5)
<b>Данные трансторакальной эхокардиографии</b>	
Размер ЛП в парастернальной позиции, см	4,20±0,59
Горизонтальный размер ЛП, см	4,5 (4,1; 4,8)

Параметр	Значение
Вертикальный размер ЛП, см	6,0 (5,5; 6,5)
Объем ЛП, мл	61,3 (46,9; 76,8)
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	30,5 (23,3; 36,9)
КСР ЛЖ, см	3,4±0,6
КДР ЛЖ, см	5,0 (4,8; 5,3)
ФВ ЛЖ, %	61,0 (58,0; 65,0)
ФВ ЛЖ <40%	6 (3,0)
ФВ ЛЖ <50%	21 (10,5)
ММ ЛЖ, г	209,2±52,7
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	104,3±24,9
Нарушения локальной сократимости ЛЖ, n (%)	25 (12,5)
Митральная регургитация 1 степени, n (%)	32 (16,0)
Митральная регургитация 2 степени, n (%)	57 (28,5)
Митральная регургитация 3 степени, n (%)	9 (4,5)
Трикуспидальная регургитация 1 степени, n (%)	45 (22,5)
Трикуспидальная регургитация 2 степени, n (%)	35 (17,5)
Трикуспидальная регургитация 3 степени, n (%)	7 (2,5)
<b>Лабораторные показатели</b>	
Креатинин, мкмоль/л	85 (74; 99)
рСКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75,7±18,2
<b>Лекарственная терапия</b>	
Антикоагулянты, n (%)	176 (88,0)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	101 (50,5)
Статины, n (%)	64 (32,0)
Диуретики, n (%)	61 (30,5)
Данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%), если не указано иное.	
ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТП – трепетание предсердий, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, mEHRA – модифицированная шкала оценки симптомов Европейской ассоциации сердечного ритма, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.	

Суммы баллов по всем шкалам риска инсульта/тромбоза ЛП/уЛП оказались статистически значимо выше у больных с наличием тромбоза ЛП/уЛП перед КА/плановой КВ в сравнении с больными без тромба в ЛП/уЛП.

Результаты однофакторного регрессионного анализа и характеристические кривые для шкал оценки риска инсульта или тромбоза ЛП/уЛП для больных с нФП представлены в табл. 3 и на рис. 1.

При однофакторном анализе в модели логистической регрессии все шкалы оценки риска инсульта/тромбоза ЛП/уЛП для больных с нФП были связаны с наличием тромба в ЛП/уЛП. Показатели С-статистики указывали на небольшое преимущество суммы баллов

по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF ОШ 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76-0,91]. По данным многофакторного регрессионного анализа, включающего результаты оценки больных по 9 изученным шкалам, сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF являлась единственным независимым предиктором тромбоза ЛП/уЛП (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,21-1,55; p=0,004).

Число больных с наличием тромба в ЛП/уЛП при различной сумме баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF представлено на рис. 2.

Результаты поиска разделительного значения для суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF при выделении больных с низкой и высокой частотой тромбоза ЛП/уЛП представлены в табл. 4. Из трех возможных

Table 2. Sum of points different risk scores of stroke or left atrial appendage thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter

Таблица 2. Сумма баллов по шкалам риска инсульта или тромбоза ЛП/уЛП у больных с нФП или ТП

Шкала	Общая выборка	Тромб в ЛП/уЛП	Нет тромба в ЛП/уЛП	p
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,0 (1,0; 4,0)	4,0 (2,5; 5,5)	2,0 (1,0; 3,0)	<0,0001
CHADS <sub>2</sub>	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 4,0)	1,0 (1,0; 2,0)	<0,0001
R <sub>2</sub> CHADS <sub>2</sub>	1,5 (1,0; 3,0)	4,0 (2,0; 4,7)	1,0 (1,0; 3,0)	<0,0001
R-CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,0 (2,0; 5,0)	5,0 (3,3; 7,0)	3,0 (2,0; 4,0)	<0,0001
R <sub>2</sub> CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,0 (1,0; 4,0)	5,0 (2,3; 7,0)	2,0 (1,0; 4,0)	<0,0001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-RAF	4,0 (1,0; 6,0)	7,5 (5,3; 10,8)	3,0 (1,0; 5,0)	<0,0001
mCHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,0 (2,0; 4,0)	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (2,0; 4,0)	<0,0001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-AFR	3,0 (1,0; 4,0)	5,0 (3,0; 7,0)	2,0 (1,0; 4,0)	<0,0001
ATRIA	3,0 (1,0; 6,0)	6,0 (2,0; 9,0)	2,0 (1,0; 5,0)	<0,0001

Данные представлены в виде Me (25%; 75%).  
ЛП/уЛП – левое предсердие/ушко левого предсердия, нФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий.

Table 3. Results of univariate analysis and C-statistics for different scores in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа и С-статистика для шкал оценки риска инсульта или тромбоза ЛП/уЛП у больных с нФП или ТП

Шкала	ОШ (95% ДИ)	p	С-статистика (95% ДИ)
CHADS <sub>2</sub>	2,12 (1,55-2,91)	<0,0001	0,76 (0,68-0,85)
R <sub>2</sub> CHADS <sub>2</sub>	2,00 (1,53-2,62)	<0,0001	0,77 (0,68-0,87)
R <sub>2</sub> CHADS <sub>2</sub>	1,65 (1,33-2,05)	<0,0001	0,74 (0,65-0,83)
R-CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,64 (1,34-2,03)	<0,0001	0,76 (0,66-0,85)
R <sub>2</sub> CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,59 (1,32-1,92)	<0,0001	0,76 (0,66-0,85)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-RAF	1,35 (1,21-1,52)	<0,0001	0,84 (0,76-0,91)
mCHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,83 (1,42-2,35)	<0,0001	0,75 (0,65-0,85)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-AFR	1,75 (1,41-2,17)	<0,0001	0,79 (0,71-0,88)
ATRIA	1,16 (1,06-1,26)	<0,001	0,71 (0,61-0,81)

ДИ – доверительный интервал, ЛП/уЛП – левое предсердие/ушко левого предсердия, нФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ОШ – отношение шансов, ТП – трепетание предсердий.

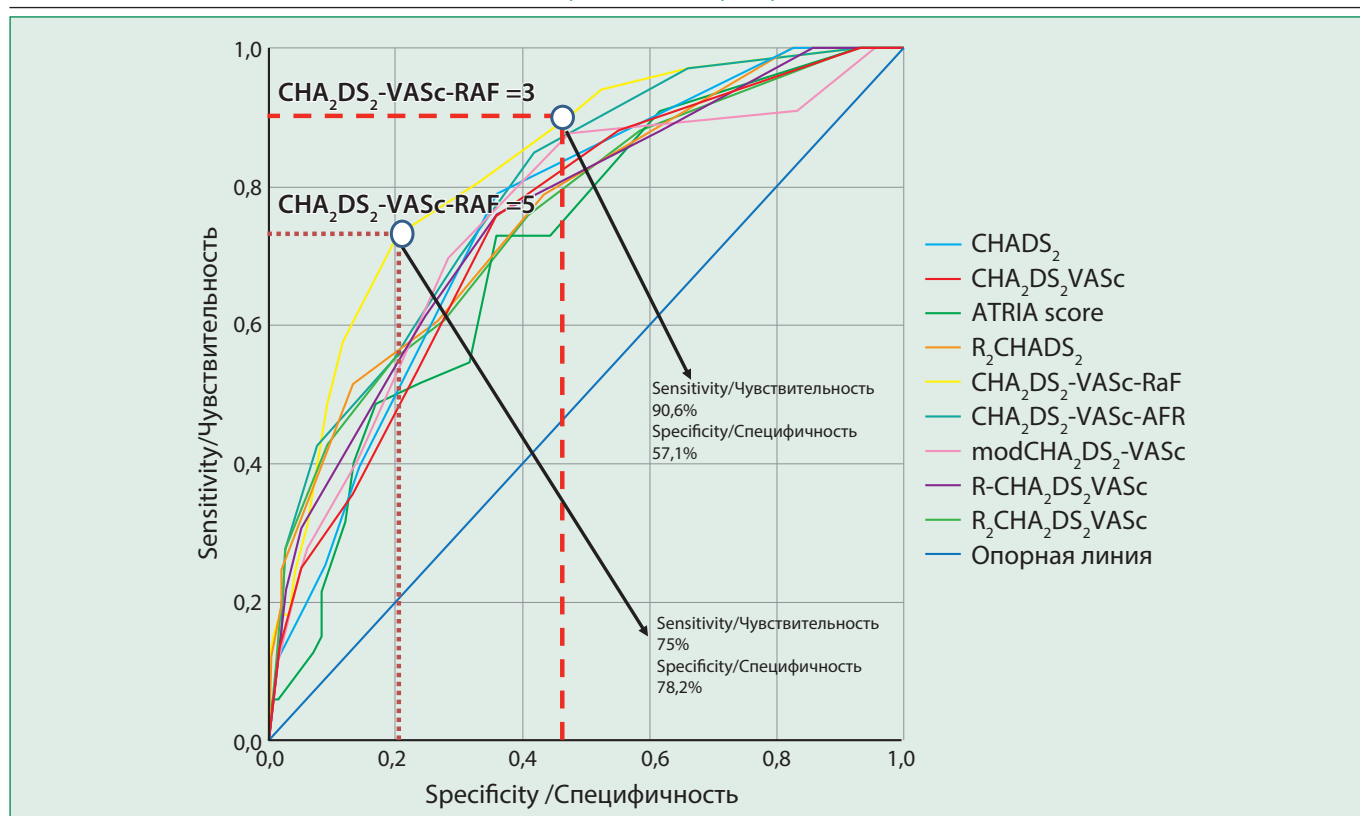
разделительных значений, два из которых получены при анализе материала данного исследования, а один предложен разработчиками шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF, наилучшей представляется сумма баллов, равная 3. При сумме баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF ≤3 тромб в ЛП/уЛП был выявлен у 3 из 92 больных (3,3%), при сумме баллов больше 3 – у 29 из 96 (30,2%; p<0,0001), что соответствует ОШ 12,8 (95% ДИ 3,8-43,9; p<0,0001). Чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов в отношении выявления тромбоза ЛП/уЛП при ЧПЭхоКГ составляла 90,6%, 57,1%, 30,2% и 96,7%, соответственно. Этот результат оказался близок к предложенному разработчиками шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF, однако новое разделительное значение не требует учета пола и характеризуется более высокой чувствительностью в отношении вы-

явления тромбоза ЛП/уЛП (90,6% против 84,4%, соответственно).

## Обсуждение

В приведенном ретроспективном исследовании тромбоз ЛП/уЛП встречался редко (1,6%). По-видимому, это было обусловлено особенностями больных, направляемых на КА и КВ, которая характеризовалась отсутствием выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний. Частота тромбоза ЛП/уЛП в группе, сформированной для выявления его предикторов, была существенно выше (16,5%).

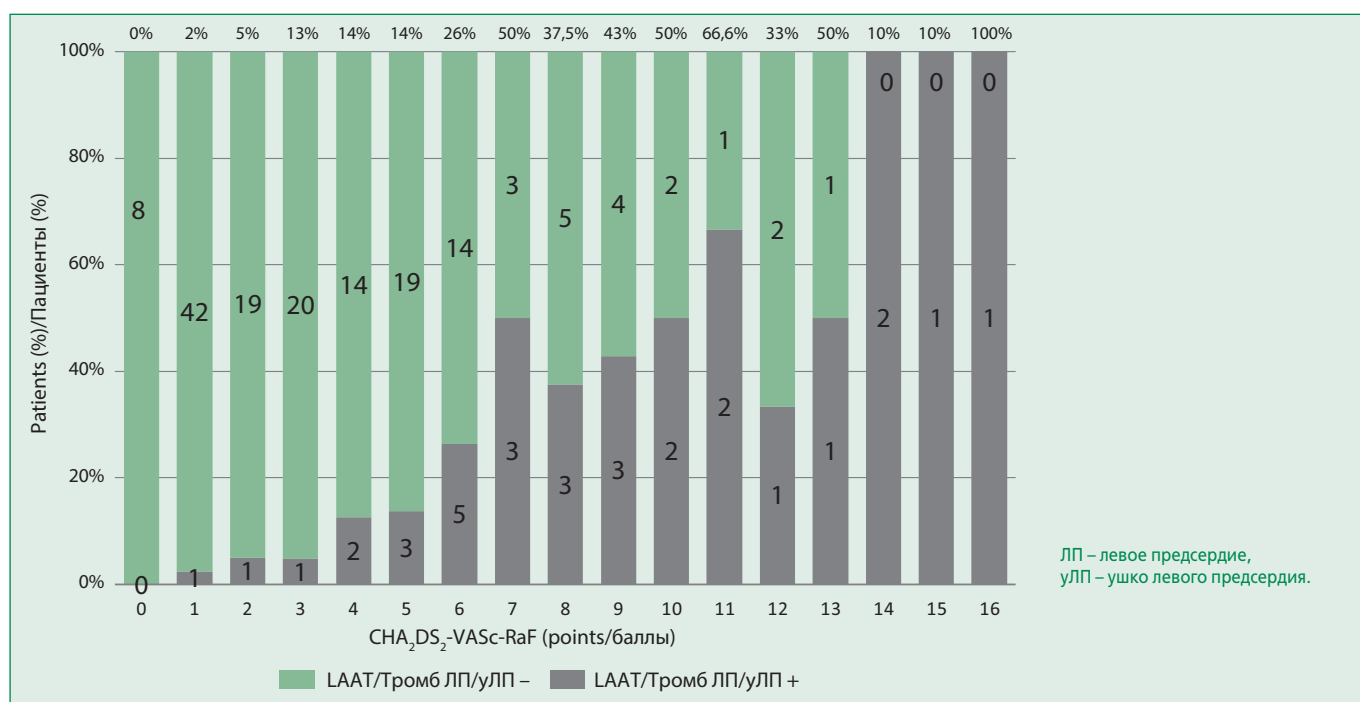
В изученной группе больных сумма баллов всех 9 шкал оценки риска инсульта/тромбоза ЛП/уЛП при нФП была выше при тромбозе ЛП/уЛП. Эти данные соответствуют результатам проведенных ранее исследований, в которых аналогичная закономерность от-



Picture 1. ROC-curves for different sum of points CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF for prediction left atrial appendage thrombosis before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter.

Рисунок 1. Характеристические кривые для различных сумм баллов шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF в отношении наличия тромба в ЛП/уЛП перед КА или плановой КВ у больных с нФП или ТП.

КА – катетерная абляция, КВ – кардиоверсия, ЛП/уЛП – левое предсердие/ушко левого предсердия, нФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий.



Picture 2. Distribution patients with left atrial appendage thrombosis depend of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF points.

Рисунок 2. Число больных с тромбом ЛП/уЛП при различной сумме баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF.

Table 4. Characteristics of groups patients with low and high incidence of left atrial appendage thrombosis  
Таблица 4. Характеристика групп больных с низкой и высокой частотой тромбоза ЛП/уЛП

Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-RAF	Частота тромбоза ЛП/уЛП*, n (%)		ОШ (95%ДИ) тромбоза ЛП/уЛП при большей сумме баллов	Характеристики разделительного значения суммы баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-RAF			ПЦПР для большей суммы баллов (%)	ПЦОР для большей суммы баллов (%)
	Меньшая сумма баллов	Большая сумма баллов		Индекс Юдена	Чувствительность (%)	Специфичность (%)		
≤3 и >3	3/92 (3,3)	29/96 (30,2) p<0,001	12,8 (3,8-43,9) p<0,001	0,48	90,6	57,1	30,2	96,7
≤5 и >5	8/130 (6,2)	24/58 (41,4) p<0,001	10,8 (4,4-26,1) p<0,001	0,53	75,0	78,2	41,4	93,8
<5 и ≥5 у мужчин; <6 и ≥6 у женщин	5/115 (4,3)	27/73 (37,0) p<0,001	12,9 (4,7-35,6) p<0,001	0,55	84,4	70,5	37,0	95,7

\*указано число больных с тромбозом в ЛП/уЛП по отношению к общему числу больных в подгруппе.  
ЛП – левое предсердие, уЛП – ушко левого предсердия, ОШ – отношение шансов, ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата, ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата.

Table 5. Data clinical trials of different risk scores for prediction left atrial appendage thrombosis before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter  
Таблица 5. Данные клинических исследований различных моделей оценки вероятности тромбоза ЛП и/или уЛП перед КА или КВ у больных с нФП и ТП

Шкала/Исследование	n	Метод восстановления синусового ритма	Тромб ЛП/уЛП, n (%)	С-статистика (95% ДИ)
CHADS <sub>2</sub> [21]	2112	КА, КВ	69 (3,0)	0,57 (0,51-0,63)
CHADS <sub>2</sub> [14]	1033	КА, КВ	59(5,7)	0,71 (ДИ не указан)
	320	КА, КВ	23(7,2)	0,70 (ДИ не указан)
CHADS <sub>2</sub> , данное исследование	200	КА, КВ	33 (16,5)	0,76 (0,68-0,85)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc [22]	1544	КА	53 (3,4)	0,56 (0,52-0,65)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc [14]	1033	КА, КВ	59(5,7)	0,63 (ДИ не указан)
	320	КА, КВ	23(7,2)	0,60 (ДИ не указан)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc [13]	151	КА	15 (10,0)	0,79 (0,72-0,86)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, данное исследование	200	КА, КВ	33 (16,5)	0,74 (0,65-0,83)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-AFR [13]	151	КА	15 (10,0)	0,84 (0,78-0,89)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-AFR, данное исследование	188*	КА, КВ	32 (17,0)	0,79 (0,71-0,88)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-RAF [14]	1033	КА, КВ	59(5,7)	0,81 (ДИ не указан)
	320	КА, КВ	23(7,2)	0,88 (ДИ не указан)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-RAF, данное исследование	188*	КА, КВ	32 (17,0)	0,84 (0,76–0,91)

\*указано число больных, у которых можно было высчитать сумму баллов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF  
ЛП – левое предсердие, уЛП – ушко левого предсердия, ОШ – отношение шансов, ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата, ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата.

мечалась при использовании шкал CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-AFR, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF для прогнозирования тромбоза ЛП/уЛП, выявляемого при ЧПЭхоКГ перед КА или КВ у больных с нФП (табл. 5) [13, 14, 21, 22].

При прямом сопоставлении шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF оказалась наиболее информативной. Эта шкала

оценки предложена сравнительно недавно в ретроспективном двуцентровом исследовании [14]. Первоначально были изучены 1033 последовательно поступивших больных с нФП, у которых перед КА или электрической КВ тромб в уЛП по данным ЧПЭхоКГ был выявлен в 59 случаях (5,7%). С учетом результата сопоставления групп с тромбозом уЛП и без него

авторы усовершенствовали шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc до CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF, где R – СКФ <56 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (дополнительные 2 балла), AF – персистирующая форма ФП (длительностью >7 дней) или постоянная форма ФП (дополнительно 4 или 10 баллов, соответственно). Площадь под характеристической кривой для шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF заметно превосходила шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (0,81 против 0,71 и 0,70, соответственно;  $p=0,0003$  для попарного сравнения). Частота тромбоза ЛП/уЛП при сумме баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF  $\geq 5$  у мужчин и  $\geq 6$  у женщин составляла 15,0%, чувствительность и специфичность для этого диапазона значений – 0,83% и 0,74%, соответственно. Аналогичный результат был получен при валидации данной шкалы на 320 больных при частоте выявления тромба в ЛП/уЛП 7,2%: площадь под характеристической кривой для шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляла 0,88 против 0,63 ( $p=0,0001$ ) и 0,60 ( $p<0,0001$ ), соответственно.

В данном исследовании площадь под характеристической кривой для суммы баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF была аналогичной исследованию А. Карлтон-Сиеśliка и соавт. [14], несмотря на различия по контингентам больных и частоте выявления тромбоза ЛП/уЛП. При этом было найдено другое разделительное значение для выделения больных с высоким риском наличия тромбоза ЛП/уЛП ЧПЭхоКГ – более 3 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF. Оно выглядит привлекательнее, чем предложенное А. Карлтон-Сиеśliка и соавт., поскольку не требует учета пола и обеспечивает более высокую чувствительность в отношении тромбоза ЛП/уЛП. Отсутствие подозрения на тромбоз ЛП/уЛП может стать причиной отказа от инструментального обследования, представляется, что при использовании клинических шкал приоритетом здесь следует считать именно их чувствительность.

Из-за небольшого размера данного исследования нельзя сопоставить диагностическое значение изученных шкал отдельно для нФП и ТП. Известно только, что у изученных больных наличие нФП или ТП не было связано с тромбозом ЛП/уЛП [23].

### Ограничения исследования

Изучение проводилось ретроспективно, в одном лечебном учреждении. Необходимый материал извлекался из медицинской документации. Группа сравне-

ния была формирована путем случайного отбора среди больных без выявленного тромба в ЛП/уЛП.

Больные, вошедшие в исследование, в плановом порядке направлялись на КА или КВ и не имели выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний. Соответственно, действенность изученных подходов на более широких контингентах больных с нФП или ТП нуждается в дополнительном изучении. Возможно также, что оценку риска тромбоза ЛП/уЛП при ФП и ТП стоит проводить раздельно.

Количество пациентов с тромбом в ЛП/уЛП оказалось небольшим ( $n=33$ ), в контрольную группу было отобрано 167. Однако несмотря на малое число изученных больных, с наличием тромба в ЛП/уЛП оказалась сопряжена сумма баллов по всем шкалам, позволяющим оценить риска инсульта или тромбоза ЛП/уЛП при нФП. Это свидетельствует в пользу надежности полученных результатов, но не исключает необходимости подтверждения выявленных закономерностей на существенно большем клиническом материале.

### Заключение

Изучена группа больных с нФП или ТП, направленных на КА или плановую КВ, не имевших выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний, с частотой выявления тромба в ЛП/уЛП при ЧПЭхоКГ 1,6%. Сумма баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, R-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, R<sub>2</sub>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF, mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-AFR и ATRIA ассоциировалась с наличием тромба в ЛП/уЛП. Наиболее информативной оказалась шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-RAF. ОШ выявления тромбоза ЛП/уЛП у больных с суммой баллов по этой шкале более 3 составило 12,8 (95% ДИ 3,8-43,9;  $p<0,0001$ ) при чувствительности, специфичности, предсказующей ценности положительного и отрицательного результатов 90,6%, 57,1%, 30,2% и 96,7%, соответственно.

**Отношения и Деятельность.** Нет. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

**Relationships and Activities.** None. The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

## References / Литература

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
3. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, et al. The Left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(12):1251-65. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.08.009.
4. Scherr D, Dalal D, Chilukuri K, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation 2009. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009;20(4):379-84. DOI:10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
5. Li G, Lip GYH, Holbrook A, et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Epidemiol. 2019;34(2):173-90. DOI:10.1007/s10654-018-0415-7.
6. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. Clin Ther. 2017;39(7):1456-78. DOI:10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
7. Li W, Gao R, Zhao J, et al. Safety and efficacy of different anticoagulation regimens after left atrial appendage occlusion. Ann Palliat Med. 2022;11(1):201-9. DOI:10.21037/apm-21-3654.
8. Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, et al. Prevalence of left atrial thrombus in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2021;77(23):2875-86. DOI:10.1016/j.jacc.2021.04.036.
9. Romero J, Cao JJ, Garcia MJ, et al. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. Nat Rev Cardiol. 2014;11(8):470-80. DOI:10.1038/nrcardio.2014.77.
10. Hwang JJ, Chen JJ, Lin SC, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. Am J Cardiol. 1993;72(9):677-81. DOI:10.1016/0002-9149(93)90884-f.
11. Doukky R, Khandelwal A, Garcia-Sayan E, et al. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14(9):876-81. DOI:10.1093/ehjci/jes313.
12. Chen Y, Liu Q, Liu L, et al. Effect of metabolic syndrome on risk stratification for left atrial or left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Chin Med J (Engl). 2016;129(20):2395-402. DOI:10.4103/0366-6999.191744.
13. Sikorska A, Baran J, Pilichowska-Paszki E, et al. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(12):921-8. DOI:10.20452/pamw.3213.
14. Kaplon-Cieslicka A, Budnik M, Gawałko M, et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. Heart. 2019;105(17):1310-5. DOI:10.1136/heartjnl-2018-314492.
15. Aspberg S, Chang Y, Atterman A, et al. Comparison of the ATRIA, CHADS<sub>2</sub>, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37(42):3203-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehw077.
16. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation. 2013;127(2):224-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
17. Kiliszek M, Szpakowicz A, Filipiak KJ, et al. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and R<sub>2</sub>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores have predictive value in patients with acute coronary syndromes. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(7-8):545-52. DOI:10.20452/pamw.2965.
18. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, et al. Validation of Modified CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nation wide Cohort Study. Stroke. 2016;47(10):2462-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013880.
19. Barra S, Almeida I, Caetano F, et al. Stroke prediction with an adjusted R-CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in a cohort of patients with a Myocardial Infarction. Thromb Res. 2013;132(2):293-9. DOI:10.1016/j.thromres.2013.06.025.
20. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013;158(11):825-30. DOI:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
21. Huang J, Wu SL, Xue YM, et al. Association of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores with Left Atrial Thrombus with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Single Center Based Retrospective Study in a Cohort of 2695 Chinese Subject. Biomed Res Int. 2017;2017:6839589. DOI:10.1155/2017/6839589.
22. Yumei X, Jun H, Shulin W. GW24-e3109 correlation of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores with left atrial thrombus in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation. Heart. 2013;99:A186. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304613.519.
23. Zaigraev IA, Yavelov IS, Drapkina OM, et al. Predictors of thrombosis of left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3443 (In Russ.) [Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В. Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2022;21(12):3443]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3443.

### Сведения об Авторах/About the Authors:

**Заиграев Иван Андреевич** [Ivan A. Zaigraev]

ORCID 0000-0003-2581-3051

**Явелов Игорь Семенович** [Igor S. Yavelov]

ORCID 0000-0003-2816-1183

**Драпкина Оксана Михайловна** [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

**Базаева Екатерина Вячеславовна** [Ekaterina V. Bazaeva]

ORCID 0000-0002-5405-5459

# Клиническая эффективность и безопасность применения эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью с первых суток госпитализации

Голубовская Д.П.<sup>1\*</sup>, Каретникова В.Н.<sup>1,2</sup>, Осокина А.В.<sup>2</sup>,  
Олейник И.Р.<sup>2</sup>, Барбараш О.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

**Цель.** Оценка безопасности, клинических и гемодинамических эффектов эмпаглифлозина у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДН) с первых суток госпитализации при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности.

**Материал и методы.** В проспективное, сравнительное, рандомизированное исследование включено 46 пациентов, поступивших в стационар в связи с ОДН при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности. Включение в исследование и рандомизация к приему эмпаглифлозина проводилась в первые 24 ч от момента поступления в стационар. Основная группа (n=23) с первых суток госпитализации и весь дальнейший период наблюдения принимала эмпаглифлозин в суточной дозе 10 и 25 мг (для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) дополнительно к базисной терапии. Группа контроля (n=23) получала стандартную терапию без глифлозинов. Период наблюдения составил 3 мес. и включал 3 контрольные точки: 1-е сутки госпитализации, 7-12-е сутки, 3-й месяц наблюдения. Во всех контрольных точках проводилась оценка клинико-анамнестических и инструментальных данных.

**Результаты.** В госпитальный период к 7-12-м сут. только в основной группе отмечено улучшение всех клинических показателей ( $p < 0,01$ ), увеличение темпа диуреза ( $p < 0,01$ ), снижение суточной дозы парентерального диуретика фуросемида с 54 мг до 26 мг ( $p < 0,01$ ). Снижение систолического артериального давления (САД) происходило в обеих группах ( $p < 0,01$ ), однако более выражено было в группе контроля [с 141 (110; 160) до 110 (90; 120) мм рт.ст.] по сравнению с основной группой [с 140 (120; 160) до 120 (110; 130) мм рт.ст.]. По данным эхокардиографии в основной группе отмечено уменьшение индексированного объема правого предсердия, конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) и систолического давления в легочной артерии, увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения отмечено только увеличение КСО ЛЖ ( $p = 0,04$ ). Показатель индексированного объема левого предсердия не проявил значимой динамики в основной группе ( $p = 0,79$ ), однако продемонстрировал существенное снижение во 2-й и 3-й контрольных точках по сравнению с группой контроля ( $p = 0,01$  и  $p = 0,02$ ). Осложнений, на фоне приема эмпаглифлозина, не отмечено: отсутствовали эпизоды гипотонии (САД  $< 90$  мм рт.ст.), гипогликемии, острого повреждения почек.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о безопасности эмпаглифлозина у пациентов с ОДН вне зависимости от статуса углеводного обмена и ФВ ЛЖ, а также учитывая клинические (более интенсивная положительная динамика клинических симптомов ОДН) и гемодинамические (плавное снижение САД, усиление диуретического эффекта) эффекты эмпаглифлозина, следует рассматривать данный препарат как эффективное и безопасное дополнение к основной терапии с первых суток госпитализации у пациентов со стабильными показателями гемодинамики.

**Ключевые слова:** эмпаглифлозин, острая сердечная недостаточность, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, эффективность, безопасность.



**Для цитирования:** Голубовская Д.П., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Олейник И.Р., Барбараш О.Л. Клиническая эффективность и безопасность применения эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью с первых суток госпитализации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):126-133. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-02. EDN ROFYUO

## Clinical Efficacy and Safety of Empagliflozin in Patients with Acute Heart Failure from the First Day of Hospitalization

Golubovskaya D.P.<sup>1\*</sup>, Karetnikova V.N.<sup>1,2</sup>, Osokina A.B.<sup>2</sup>, Oleinik I.P.<sup>2</sup>, Barbarash O.L.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

**Aim.** Evaluation of the safety, clinical and hemodynamic effects of empagliflozin in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) from the first day of hospitalization in the absence of signs of hemodynamic instability.

**Material and methods.** A prospective, comparative, randomized study included 46 patients admitted to the hospital in connection with ADHF in the absence of signs of hemodynamic instability. Inclusion in the study and randomization to receive empagliflozin was carried out in the first 24 hours from the moment of admission to the hospital. The main group (n=23) from the first day of hospitalization and the entire subsequent follow-up period took empagliflozin at a daily dose of 10 and 25 mg (for patients with type 2 diabetes mellitus) in addition to basic therapy, the control group (n=23) received standard therapy without gliflozines. The observation period was 3 months and included 3 control points: 1<sup>st</sup> day of hospitalization, 7<sup>th</sup>-12<sup>th</sup> day, 3<sup>rd</sup> month of observation. Clinical, anamnestic and instrumental data were evaluated at all control points.

**Results.** In the hospital period, by the 7<sup>th</sup>-12<sup>th</sup> day, only in the main group there was an improvement in all clinical indicators ( $p < 0.01$ ), an increase in the rate of diuresis ( $p < 0.01$ ), a decrease in the daily dose of the parenteral diuretic furosemide from 54 mg to 26 mg ( $p < 0.01$ ). A decrease in systolic blood pressure (SBP) occurred in both groups ( $p < 0.01$ ), but it was more pronounced in the comparison group [from 141 (110; 160) to 110 (90; 120) mm Hg] compared to the main group [from 140 (120; 160) to 120 (110; 130) mm Hg]. According to echocardiography data in the main group, there was a decrease in the indexed volume of the right atrium, the end-systolic volume of the left ventricle (LV ESV) and systolic pressure in the pulmonary artery, an increase in the LV ejection fraction (LV EF) ( $p < 0.05$ ). In the comparison group, only an increase in LV ESV was noted ( $p = 0.04$ ). The index of the indexed volume of the left atrium did not show significant dynamics in the main group ( $p = 0.79$ ), but showed a significant decrease

in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> control points compared to the control group ( $p=0.01$  and  $p=0.02$ ). Complications, against the background of taking empagliflozin, were not noted: there were no episodes of hypotension (SBP <90 mm Hg), hypoglycemia, acute kidney injury.

**Conclusion.** The results obtained indicate the safety of empagliflozin in patients with ADHF, regardless of the status of carbohydrate metabolism and LV EF, as well as taking into account the clinical (more intense positive dynamics of clinical symptoms of ADHF) and hemodynamic (smooth decrease in SBP, increased diuretic effect) effects of empagliflozin, this drug should be considered as an effective and safe supplement to the main therapy from the first day of hospitalization in patients with stable hemodynamic parameters.

**Keywords:** empagliflozin, acute heart failure, acute decompensated heart failure, efficacy, safety.

**For citation:** Golubovskaya D.P., Karetnikova V.N., Osokina A.B., Oleinik I.P., Barbarash O.L. Clinical Efficacy and Safety of Empagliflozin in Patients with Acute Heart Failure from the First Day of Hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):126-133. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-02. EDN ROFUYO

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): [dasha250695k@mail.ru](mailto:dasha250695k@mail.ru)

Received/Поступила: 09.01.2023

Review received/Рецензия получена: 22.01.2023

Accepted/Принята в печать: 27.01.2023

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) представляет растущее бремя здравоохранения, которое имеет высокую распространенность, частоту госпитализаций и смертность [1, 2]. СН – неуклонно прогрессирующее состояние, которое неизбежно приводит к эпизодам декомпенсаций, пациенты с которой требуют большего внимания и более активной терапии, направленной, прежде всего, на снижение риска летального исхода. Связано это с тем, что после выписки 20-40% пациентов умирают в течение 1 года [3, 4], больше половины повторно госпитализируются в течение 30 дней [5]. Отмечена прямая связь между частотой госпитализаций и смертностью при СН [6]. Поэтому профилактика ее рецидивов позволит увеличить продолжительность жизни, а также улучшить ее качество.

Уже в 2015 г. эмпаглифлозин показал новые возможности лечения пациентов с хронической СН, первоначально на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа [7], позднее вне зависимости от статуса углеводного обмена и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [8-10]. Однако сохранялась инертность в отношении лечения больных с острой СН (ОСН) [11]. В 2021 г. были представлены первые результаты применения эмпаглифлозина у пациентов с ОСН *de novo*/острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) в исследовании EMPULSE [12]. Однако это только начало пути по изменению лечебной тактики при ОСН *de novo*/ОДСН. Остается множество нерешенных вопросов: имеются ли возможности у эмпаглифлозина сократить продолжительность периода острой декомпенсации и сроков диуретической терапии; на какие сутки госпитализации по поводу ОСН безопасно и эффективно инициировать прием препарата; имеется ли потенциал органопротективных эффектов с первых суток лечения и оказывают ли они влияние на риски повторных госпитализаций и смертности от СН после эпизода острого состояния в отдаленные периоды (6 и 12 мес.).

Ответы на эти вопросы имеют большое значение для определения места и роли глифлозинов в лечении пациентов с ОСН/ОДСН и актуализируют проведение исследований, нацеленных на решение этих вопросов.

Цель исследования – оценить безопасность, клинические и гемодинамические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с ОДСН с первых суток госпитализации при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности.

## Материал и методы

Открытое рандомизированное исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша». В исследование включено 46 пациентов [35 (75,8%) мужчин, 11 (24,2%) женщин; медиана возраста 63 (53; 67) года], поступивших в стационар в связи с ОДСН. Пациенты были включены в исследование и рандомизированы к приему эмпаглифлозина в первые 24 ч от момента поступления в стационар.

Протокол исследования был одобрен Ученым советом и Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 274 заседания от 27.10.2021). Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Критерии включения: ОДСН, уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, >900 пг/мл у пациентов 50-75 лет и >1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет [11], отсутствие признаков гемодинамической нестабильности, возраст от 18 до 85 лет, согласие пациента на участие в исследовании. Признаками гемодинамической нестабильности являлись следующие характеристики: САД <90 мм рт.ст. и/или

динамика снижения в течение 6-12 ч, олигоанурия (выделение мочи <4 мл/ч), наличие показаний для инотропной поддержки. Критерии исключения: ОСН по причине острого коронарного синдрома, некардиогенный отек легких, тахисистолическая форма фибрилляции/трепетания предсердий, онкологические заболевания, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СД 1 типа, ранее прием глифлозинов, беременность, тяжелая неврологическая патология.

Распределение пациентов между основной группой (приема эмпаглифлозина) и группой сравнения (без назначения глифлозинов) происходило методом про-

стой рандомизации. Пациенты основной группы (n=23) с первых суток госпитализации и весь дальнейший период наблюдения принимали эмпаглифлозин в суточной дозе 10 и 25 мг (для ряда пациентов с СД 2 типа) дополнительно к базисной терапии. Пациенты группы контроля (n=23) получали назначенную терапию без глифлозинов. В настоящее время период наблюдения составил 3 мес. и включал 3 контрольные точки: 1-е сут. госпитализации, 7-12-е сут. (приблизительные сроки ко дню выписки из стационара), 3-й мес. наблюдения. Во всех контрольных точках проводилась оценка клинико-анамнестических и инстру-

**Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with acute heart failure/acute decompensated heart failure**  
**Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ОСН/ОДСН**

Параметр	Все пациенты (n=46)	Группа основная (n=23)	Группа контроля (n=23)	p*
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (23,9)	8 (34,8)	3 (13)	0,083
Ожирение, n (%)	25 (54,3)	15 (65,2)	10 (43,5)	0,139
Анемия в анамнезе, n (%)	17 (36,9)	10 (43,5)	7 (30,4)	0,359
Хроническая болезнь почек, n (%)	14 (30,4)	8 (34,8)	6 (26,0)	0,521
Фибрилляция/трепетания предсердий, n (%)	13 (28,3)	5 (21,7)	8 (34,8)	0,257
Имеются показания для трансплантации сердца, n (%)	24 (52,2)	13 (56,5)	11 (47,8)	0,555
Эпизоды декомпенсации ХСН в анамнезе за последние 6 мес., n (%)	18 (39,1)	11 (47,8)	7 (30,4)	0,227
<b>Основная причина развития хронической сердечной недостаточности</b>				
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	29 (63)	16 (69,6)	13 (56,5)	-
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	4 (8,7)	1 (4,3)	3 (13)	-
Гипертрофическая кардиомиопатия, n (%)	2 (4,3)	0 (0)	2 (8,7)	-
Врожденные (двустворчатый аортальный клапан с формированием стеноза и/или недостаточности тяжелой степени) и/или приобретенные пороки сердца (дегенеративный стеноз аортального клапана тяжелой степени, выраженная недостаточность митрального клапана), n (%)	3 (6,5)	2 (8,7)	1 (4,3)	-
Вторичная кардиомиопатия, n (%)	1 (2,2)	1 (4,3)	0 (0)	-
Нарушения ритма и проводимости сердца, n (%)	3 (6,5)	0 (0)	3 (13)	-
<b>Основные причины декомпенсации сердечной недостаточности</b>				
Несоблюдение водного режима, n (%)	15 (32,6)	9 (39,1)	6 (26,1)	-
Несоответствующая терапия, n (%)	14 (30,4)	6 (26,1)	8 (34,8)	-
Легочные инфекции (пневмония), n (%)	11 (24,0)	5 (21,7)	6 (26,1)	-
Несоблюдение рекомендаций, n (%)	10 (22,0)	4 (17,4)	6 (26,1)	-
Прием запрещенных препаратов (НПВП и др.), n (%)	6 (13,0)	3 (13)	3 (13)	-
Неконтролируемая АГ, n (%)	4 (8,7)	2 (8,7)	2 (8,7)	-
Нарушения ритма и проводимости сердца, n (%)	4 (8,7)	3 (13)	1 (4,3)	-
Анемия тяжелой/средней степени тяжести, n (%)	4 (8,7)	2 (8,7)	2 (8,7)	-
Инфекционные заболевания, за исключением легочных инфекций, n (%)	2 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	-
Злоупотребление алкоголем, n (%)	2 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	-
АГ – артериальная гипертония, ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.				
* – значимость различия между основной и контрольной группами.				

**Table 2. Clinical picture of a patient with acute heart failure/acute decompensated heart failure on the 1st day of hospitalization**

**Таблица 2. Клиническая картина пациентов с ОСН/ОДСН на 1-е сут. госпитализации**

Параметр	Все пациенты (n=46)	Группа основная (n=23)	Группа контроля (n=23)	p*
Периферические отеки, n (%)	40 (87,0)	19 (82,6)	21 (91,3)	0,333
Одышка, n (%)	39 (84,8)	20 (87,0)	19 (82,6)	0,500
Ослабленное дыхание в нижних отделах легких, n (%)	24 (52,2)	13 (56,5)	11 (47,8)	0,555
Тахипноэ, n (%)	24 (52,2)	12 (52,2)	12 (52,2)	1,000
Асцит, n (%)	29 (63,0)	13 (56,5)	16 (69,6)	0,359
Хрипы в легких, n (%)	26 (56,5)	13 (56,5)	13 (56,5)	1,000
Потребность в кислороде, n (%)	26 (56,2)	13 (56,5)	13 (56,5)	1,000
Тахикардия, n (%)	22 (48,0)	12 (52,2)	10 (43,5)	0,555
Ритм галопа, n (%)	21 (46,0)	11 (47,8)	10 (43,5)	0,767
Олигурия, n (%)	7 (15,2)	4 (17,4)	3 (13,0)	0,500
Гипотония (САД < 100 мм рт.ст., но не < 90 мм рт.ст.) / низкое ПАД, n (%)	6 (13,0)	3 (13,0)	3 (13,0)	1,000
Похолодание конечностей, n (%)	3 (6,5)	2 (8,7)	1 (4,3)	0,500
Печеночная недостаточность, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Нарушение сознания, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность.

\* – значимость различия между основной и контрольной группами.

ментальных [электрокардиография, эхокардиография (Эхо-КГ)] данных, оценивалась их динамика с первых суток госпитализации до 3-х мес. наблюдения. В госпитальный период, а именно с первых суток до завершения госпитализации (7-12 сут.), у пациентов в обеих группах оценивались в динамике клинические показатели: асцит, периферические отеки, венозный застой в легких, потребность в кислороде, одышка в покое, САД, гидробаланс (расчетный показатель, который отражает разницу между поступлением жидкости в организм и ее выведением) с оценкой дозы парентерального диуретика (фуросемида). Динамика гидробаланса оценивалась с учетом нескольких контрольных точек: 2, 3, 5, 7-е сут., 7-12-е сут. Оценка динамики дозы диуретика проводилась также по нескольким контрольным точкам: 1, 3, 5, 7, 7-12-е сут.

### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Применялись стандартные методы статистического анализа: U-критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку; критерий Краскела-Уоллиса применялся для сравнения нескольких независимых групп; критерий Вилкоксона применялся для оценки значимости динамики количественных

признаков в исследуемой выборке; критерий Фишера с двухсторонней доверительной вероятностью и критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса был использован для анализа различий частот в двух независимых выборках; расчет медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%) использован для описания центральных тенденций. Уровень значимости «p» принимался <0,05.

### Результаты

При оценке портрета пациента обращало на себя внимание, что анемия встречалась у 36,4%, при этом только у 24,2% больных проводился скрининг на дефицит железа. Ожирение выявлено у 54,5% пациентов. Группы оказались сопоставимы по клинико-анамнестическим характеристикам (СД 2 типа, ожирение, анемия, хроническая болезнь почек и др.) и клиническим признакам ОДСН (периферические отеки, асцит, одышка, хрипы в легких и др.) (табл. 1 и 2). При поступлении пациенты (n=46) имели следующие фенотипы: теплый и влажный 94%, холодный и влажный 6%.

Показатели NT-proBNP были выше нормальных значений у всех пациентов, и показали сопоставимость в сравниваемых группах. Уровень NT-proBNP составлял: в основной группе 3040 (2000; 4120) пг/мл, в группе сравнения – 3930 (3110; 4800) пг/мл (p=0,13).

**Table 3. Medical treatment at the prehospital and hospital stages (n=46)**

**Таблица 3. Медикаментозное лечение на догоспитальном и госпитальном этапах (n=46)**

Группы препаратов	Догоспитальный этап	Госпитальный этап*
иАПФ/БРА, n (%)	25 (54,3)	45 (98,0)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	28 (61,0)	43 (93,5)
АМКР, n (%)	15 (32,6)	43 (93,5)
Диуретик, n (%)	24 (73,0)	46 (100)
Дигоксин, n (%)	0 (0)	0 (0)
Вазодилатор, n (%)	0 (0)	10 (22,0)
Амиодарон, n (%)	3 (6,5)	19 (41,3)
ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность.		
* – значимость различия между основной и контрольной группами.		

В табл. 3 представлена информация о медикаментозной терапии, проводимой на догоспитальном и госпитальном этапах.

#### Клинические эффекты эмпаглифлозина

При оценке динамики клинических показателей (табл. 4), при их исходной сопоставимости, у пациентов обеих групп в госпитальном периоде отмечена тенденция к улучшению, но статистически значимая положительная динамика всех показателей (асцит, периферические отеки, венозный застой в легких, потребность в кислороде, одышка в покое) была только среди пациентов, принимающих эмпаглифлозин ( $p < 0,01$ ). В группе контроля значимая положительная динамика представлена только уменьшением венозного застоя в малом круге кровообращения по данным рентгенограммы легких и одышки в покое ( $p < 0,01$ ). При сравнении каждого признака между группами только уменьшение количества пациентов с асцитом характеризовалось тенденцией к статистической значимости ( $p = 0,053$ ). Сроки

госпитализации (койко-дни) не имели значимого различия между основной [9 (7; 14) дней] и контрольной [9,5 (8; 13) дней] группами ( $p = 0,53$ ).

#### Гемодинамические эффекты эмпаглифлозина

Динамика гидробаланса в госпитальном периоде представлена на рис. 1. Изменение гидробаланса привело к значимому снижению дозы парентерального диуретика (фуросемида) только в основной группе: к 7-12 сут. средняя суточная доза фуросемида уменьшилась с 54 мг до 26 мг ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов без эмпаглифлозина значимого снижения дозы фуросемида не отмечено (с 64 мг до 62 мг,  $p = 0,06$ ).

Показатели САД в госпитальном периоде значимо снизились в обеих группах: 140 (120; 160) до 120 (110; 130) мм рт.ст. в основной группе ( $p < 0,01$ ) и 141 (110; 160) до 110 (90; 120) мм рт.ст. в группе контроля ( $p < 0,01$ ). Однако снижение САД более выражено в основной группе. Случаев гипотонии отмечено не было.

#### Влияние эмпаглифлозина на параметры Эхо-КГ

При оценке показателей Эхо-КГ выявлена значимая положительная динамика только в основной группе для следующих показателей: индексированного объема правого предсердия, конечно-систолического объема ЛЖ, ФВ ЛЖ, систолического давления в легочной артерии ( $p < 0,05$ ). В то время как в группе сравнения отмечается значимое увеличение конечно-систолического объема ЛЖ ( $p = 0,04$ ). Индексированный объем левого предсердия не проявил значимой динамики в основной группе ( $p = 0,79$ ), однако продемонстрировал существенные различия во 2-й и 3-й контрольных точках по сравнению с группой контроля ( $p = 0,01$  и  $p = 0,02$ ) (табл. 5).

#### Конечные точки

Летальные исходы в течение 3 мес. наблюдения зарегистрированы у 7 (15,2%) пациентов: у 3 (6,5%)

**Table 4. Clinical features of patients with acute heart failure/acute decompensated heart failure on the 1st and 7th-12th days of hospitalization**

**Таблица 4. Клиническая картина пациентов с ОСН/ОДСН в 1-е и 7-12-е сутки госпитализации**

Параметр	Основная группа (n=23)			Группа контроля (n=23)		
	1 сут.	7-12 сут.	p	1 сут.	7-12 сут.	p
Одышка в покое, n	20	0	$< 0,001$	19	7	$< 0,001$
Потребность в кислороде, n	13	4	0,007	13	7	0,074
Венозный застой в легких, n	21	12	0,004	19	9	0,003
Периферические отеки, n	19	7	$< 0,001$	21	16	0,067
Асцит, n	13	4	0,007	16	10	0,074
ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность.						
* – значимость различия между основной и контрольной группами.						

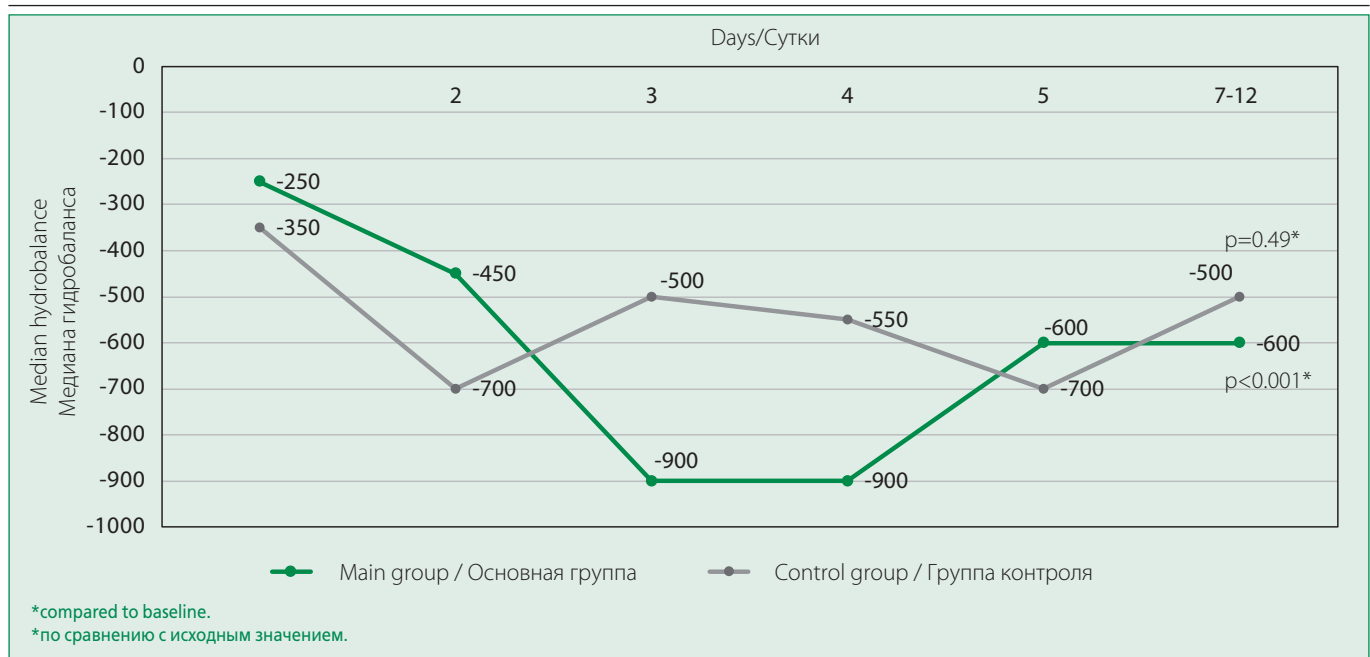


Figure 1. Dynamics of hydrobalance in both groups in the hospital period.

Рисунок 1. Динамика гидробаланса в обеих группах в госпитальном периоде.

основной группы, 4 (8,7%) – из группы сравнения. Все случаи смерти связаны с сердечно-сосудистыми причинами. Частота повторных госпитализаций в течение 3 мес. наблюдения так же не отличалась в обеих группах ( $p=0,68$ ): по 22% в каждой. Осложнений на фоне приема эмпаглифлозина не отмечено: отсутствовали эпизоды гипотонии, гипогликемии, а также значимое снижение скорости клубочковой фильтрации. Побочных эффектов в виде развития генитальных инфекций, инфекций мочевыводящих путей, кетоацидоза, крапивницы, спонтанных переломов и ампутаций нижних конечностей также не выявлено.

## Обсуждение

Положительные эффекты эмпаглифлозина по влиянию на смертность от сердечно-сосудистых причин и частоту госпитализаций у пациентов с хронической СН, которые были получены в более ранних исследованиях [7, 9, 10], позволяют рассматривать применение этого препарата у пациентов с ОСН, лечение которых на современном этапе в основном ограничено использованием парентерального диуретика и мерами гемодинамической поддержки, при этом следует подчеркнуть максимально неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз в этой категории пациентов [3, 5, 13]. Для инициации терапии эмпаглифлозином у такой группы больных, необходимо учитывать не только потенциальную эффективность, но и подтвердить безопасность препарата. В проведенном исследовании эмпаглифлозин применялся off-label. Препарат доказал свою безопасность – прежде всего по отсутствию неблагоприятного влияния на гемодинамику и

отсутствие кетоацидоза в первые 24 ч при поступлении в стационар по поводу ОДСН вне зависимости от ФВ ЛЖ и статуса углеводного обмена. Это еще раз доказывает возможность начала терапии эмпаглифлозином в самые ранние сроки госпитализации (в течение 24 ч), что в дальнейшем будет способствовать повышению приверженности к высокоэффективному лечению на амбулаторном этапе [14]. Данный аспект является крайне важным, с учетом полученных данных (см. табл. 3) о несоответствующем актуальным клиническим рекомендациям лечению, которое получали пациенты в период, предшествующий развитию ОДСН и, вероятно, ее провоцирующим. В исследовании EMPULSE эмпаглифлозин также продемонстрировал свою безопасность, но после инициации препарата в более поздние сроки госпитального периода (со 2-5-х сут), после стабилизации состояния [12]. Критериев гемодинамической стабильности в проведенном исследовании меньше, чем в исследовании EMPULSE, что позволяет разнообразить исследуемую группу по тяжести состояния. Еще в одном исследовании (EMPA-RESPONSE-AHF) так же была доказана безопасность препарата у данной категории пациентов, однако не было отмечено положительных клинических эффектов [15], в отличие от нашего исследования. Добавление эмпаглифлозина к основной терапии приводило к значимому увеличению темпа диуреза (с формированием отрицательного гидробаланса) по сравнению с группой контроля ( $p<0,01$  против  $p=0,49$ ). Важно отметить, что полученные гемодинамические эффекты эмпаглифлозина привели к улучшению клинического состояния пациентов, что продемонстрировано в виде

**Table 5. Dynamics of echocardiography indicators**  
**Таблица 5. Динамика показателей Эхо-КГ**

Параметр	Группа основная (n=23)	Группа контроля (n=23)	p
ИО ЛП 1 сут., мл/м <sup>2</sup>	57 (48; 73)	79 (51; 101)	0,080
ИО ЛП 7-12 сут., мл/м <sup>2</sup>	57 (49; 63)	90 (61; 108)	0,010
ИО ЛП 3 мес., мл/м <sup>2</sup>	55 (41; 66)	82 (70; 105)	0,020
p	0,790	0,820	
ИО ПП 1 сут., мл/м <sup>2</sup>	57 (42; 69)	69 (44; 102)	0,120
ИО ПП 7-12 сут., мл/м <sup>2</sup>	49 (37; 67)	74 (47; 145)	0,070
ИО ПП 3 мес., мл/м <sup>2</sup>	43 (34; 51)	46 (36; 72)	0,540
p	<0,001	0,170	
КСО ЛЖ 1 сут., мл	133 (91; 171)	75 (40; 193)	0,390
КСО ЛЖ 7-12 сут., мл	119 (71; 159)	66 (43; 196)	0,580
КСО ЛЖ 3 мес., мл	107 (61; 158)	101 (41; 169)	0,860
p	<0,001	0,040	
ФВ ЛЖ 1 сут., %	33 (20; 47)	43 (27; 51)	0,220
ФВ ЛЖ 7-12 сут., %	38 (25; 48)	44 (28; 58)	0,430
ФВ ЛЖ 3 мес., %	42 (36; 50)	43 (33; 63)	0,830
p	0,030	0,120	
СДЛА 1 сут., мм рт.ст.	52 (44; 56)	47 (41; 56)	0,720
СДЛА 7-12 сут., мм рт.ст.	48 (41; 56)	45 (41; 48)	0,420
СДЛА 3 мес., мм рт.ст.	42 (38; 49)	42 (27; 50)	0,620
p	0,040	0,680	

ИО – индексированный объем, КСО – конечно-систолический объем, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса.

быстрого купирования симптомов (см. табл. 4). В группе больных без эмпаглифлозина значимый клинический эффект был только по 2-м признакам – это венозный застой в легких и наличие одышки в покое ( $p < 0,05$ ). Однако это не привело к снижению сроков госпитализации, что может быть связано с малой выборкой пациентов. За счет гемодинамических эффектов эмпаглифлозина, которые не только улучшают клиническое состояние пациентов, в виде уменьшения задержки жидкости, но и способствуют снижению дозы парентерального диуретика ( $p < 0,01$ ). Таким образом, достигалась более быстрая компенсация СН низкими дозами диуретика в группе с эмпаглифлозином, что потенциально улучшает прогноз [16]. Сложно объяснить преимущества глифлозинов уменьшением только внут-

рисосудистого объема, поскольку диуретики в ранее проведенных исследованиях не снижали частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16]. Поэтому было высказано предположение об уменьшении интерстициального объема на фоне приема глифлозинов [17], что подтверждают полученные эффекты эмпаглифлозина: плавное снижение САД ( $p < 0,01$ ), значимое снижение систолического давления в легочной артерии ( $p = 0,04$ ) по данным Эхо-КГ, в отличие от группы контроля. Не исключается и прямое влияние препарата на эндотелий сосудов. Положительные эффекты эмпаглифлозина в виде снижения объемных показателей сердца и увеличения сократительной функции сердца (см. табл. 4) можно объяснить за счет уменьшения преднагрузки (диуретический эффект) и постнагрузки (снижение САД). Однако не исключены и другие механизмы: прямой кардиотропный эффект, влияние на сердечный энергетический обмен. В проведенном исследовании эмпаглифлозин не повлиял на смертность в госпитальном периоде и в течение последующих 3 мес. ( $p = 0,52$  и  $p = 0,21$ ), а также не отмечено влияния на частоту повторных госпитализаций по поводу СН в отличие от представленных выше исследований.

**Ограничения исследования.** Малое количество наблюдений. Представлен фрагмент продолжающегося исследования. Лечение сакубитрилом/валсартаном было рекомендовано на амбулаторном этапе.

## Закключение

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности эмпаглифлозина у пациентов с ОДСН, вне зависимости от статуса углеводного обмена и ФВ ЛЖ, а также учитывая клинические (более интенсивная положительная динамика клинических симптомов ОСН) и гемодинамические (плавное снижение САД, усиление диуретического эффекта) эффекты эмпаглифлозина, следует рассматривать данный препарат как эффективное дополнение к основной терапии с первых суток госпитализации.

**Отношения и Деятельность.** Нет. Исследование проведено при поддержке Кемеровского государственного медицинского университета.

**Relationships and Activities.** None. The study was performed with the support of the Kemerovo State Medical University.

## References / Литература

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (In Russ.) [Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(3):e411-22. DOI:10.1016/S2214-109X(20)30004-8.
4. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL on behalf of the study group. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12-21 (In Russ.) [Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. и др. от имени исследовательской группы. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12-21].
5. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-44. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.049.
6. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260-6. DOI:10.1016/j.ahj.2007.01.041.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1381-92. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.033.
10. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021;144(16):1284-94. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
11. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
12. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):826-34. DOI:10.1002/ehf.2137.
13. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):220-9. DOI:10.1038/nrcardio.2015.14.
14. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2365-83. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.015.
15. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ehf.1713.
16. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(10):1064-9. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.07.011.
17. Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):106-16. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30382-X.

### Сведения об Авторах/About the Authors:

**Голубовская Дарья Петровна** [Daria P. Golubovskaya]  
eLibrary SPIN 1921-9600, ORCID 0000-0002-3922-009X  
**Каретникова Виктория Николаевна** [Victoria N. Karetnikova]  
eLibrary SPIN 7952-6247, ORCID 0000-0002-9801-9839  
**Осокина Анастасия Вячеславовна** [Anastasiya V. Osokina]  
eLibrary SPIN 2459-5993, ORCID 0000-0002-7784-5824

**Олейник Ирина Романовна** [Irina R. Oleinik]  
eLibrary SPIN 3506-1898, ORCID 0000-0001-5470-3076  
**Барбараш Ольга Леонидовна** [Olga L. Barbarash]  
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

# sVCAM-1 – как маркер эндотелиальной дисфункции, ассоциированный с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Подзолков В.И., Покровская А.Е.\*, Ванина Д.Д., Шведов И.И.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Цель.** Изучить связь уровня маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Материал и методы.** В исследование включено 100 пациентов с COVID-19, которые в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) были разделены на 3 группы: группа КТ 1 – 29 человек, группа КТ 2 – 61 человек и группа КТ 3 – 10 человек. Помимо стандартного комплекса обследований, выполняемых при новой коронавирусной инфекции, всем пациентам также были проведены ультразвуковая доплерография сонных артерий, изучение индексов сосудистой жесткости (CAVI, ABI) с помощью аппарата VaSera, определение концентрации sVCAM-1 в плазме крови методом ИФА.

**Результаты.** В группах пациентов со среднетяжелым (КТ 2) и тяжелым (КТ 3) поражением легочной ткани плазменная концентрация sVCAM-1 оказалась значимо выше, чем у больных с легкой степенью поражения (КТ 1). По данным корреляционного анализа в общей группе пациентов выявлены значимые взаимосвязи между плазменной концентрацией sVCAM-1 и уровнем сатурации кислорода ( $r=-0,39$ ,  $p=0,032$ ), длительностью госпитализации ( $r=0,24$ ,  $p=0,026$ ), значениями С-реактивного белка ( $r=0,25$ ,  $p=0,042$ ), ферритина ( $r=0,38$ ,  $p=0,021$ ), ЛДГ ( $r=0,52$ ,  $p=0,015$ ), а также процентом поражения легочной ткани по данным КТ при поступлении ( $r=0,41$ ,  $p=0,019$ ) и на момент выписки ( $r=0,35$ ,  $p=0,022$ ). По данным многофакторного регрессионного анализа sVCAM-1 является независимым от пола, возраста, индекса массы тела, наличия сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и гипертонической болезни маркером, ассоциированным с развитием цитокинового шторма, промежуточной отрицательной динамики по данным КТ, потребности в респираторной поддержке. Наличие СД 2 типа, а также повышенных концентраций sVCAM-1 ассоциировано с высоким риском необходимости терапии высокими дозами глюкокортикоидных препаратов. С помощью ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения данного маркера для каждого изучаемого события. Корреляционная взаимосвязь выявлена между концентрацией sVCAM-1 и толщиной комплекса интима-медиа в общей группе больных ( $r=0,25$ ,  $p=0,036$ ).

**Заключение.** Повышение концентрации sVCAM-1 в плазме крови отражает прогрессирование эндотелиальной дисфункции – одного из ключевых звеньев в патогенезе COVID-19. Последнее диктует необходимость назначения эндотелиопротективной терапии этим больным. Определение sVCAM-1 в плазме крови представляет диагностическую ценность в отношении прогнозирования риска тяжелого течения COVID-19 и ее отдаленных последствий.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, эндотелиальная дисфункция, sVCAM-1, маркер.

**Для цитирования:** Подзолков В. И., Покровская А. Е., Ванина Д. Д., Шведов И. И. sVCAM-1 – как маркер эндотелиальной дисфункции, ассоциированный с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):134-142. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-08. EDN RBRUVV



## sVCAM-1 as a Marker of Endothelial Dysfunction associated with Severe Course of a Novel Coronavirus Infection (COVID-19)

Podzolkov V. I., Pokrovskaya A. E.\*, Vanina D. D., Shvedov I. I.  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To study the association of the level of endothelial dysfunction marker sVCAM-1 with the severe course of COVID-19.

**Material and methods.** The study included 100 patients with COVID-19, who were divided into 3 groups depending on the degree of lung damage based on the results of computed tomography (CT): group CT 1 – 29 patients, group CT 2 – 61 patients and the group CT 3 – 10 patients. In addition to the standard examination performed for coronavirus infection, all patients underwent carotid Doppler ultrasound, analysis of arterial stiffness indices (CAVI, ABI) using the VaSera device, and evaluation of the plasma sVCAM-1 concentration by ELISA.

**Results.** The plasma sVCAM-1 concentration was significantly higher in the groups of patients with moderately severe (CT 2) and severe (CT 3) lung lesions than in patients with mild lesions (CT 1). In the general group of patients significant correlations were found between the plasma sVCAM-1 concentration and the level of oxygen saturation ( $r=-0,39$ ,  $p=0,032$ ), hospital length of stay ( $r=0,24$ ,  $p=0,026$ ), values of C-reactive protein ( $r=0,25$ ,  $p=0,042$ ), ferritin ( $r=0,38$ ,  $p=0,021$ ), LDH ( $r=0,52$ ,  $p=0,015$ ), as well as the percentage of pulmonary involvement according to CT data at admission ( $r=0,41$ ,  $p=0,019$ ) and on the day of discharge ( $r=0,35$ ,  $p=0,022$ ). According to multivariate regression analysis, sVCAM-1 does not depend upon gender, age, body mass index (BMI), the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension, and is a marker associated with cytokine storm progression, intermediate negative dynamics according to CT data, and need for respiratory support. The presence of type 2 diabetes, as well as elevated sVCAM-1 concentrations, is associated with an increased risk of high-dose glucocorticosteroid therapy. The threshold levels of this marker were calculated for each of the above events. We revealed a correlation between the sVCAM-1 concentration and the carotid intimal medial thickness in the general group of patients ( $r=0,25$ ,  $p=0,036$ ).

**Conclusion.** An increase in the plasma sVCAM-1 concentration reflects the progression of endothelial dysfunction, one of the key factors in the pathogenesis of COVID-19. The latter necessitates the need for endothelium protective therapy for these patients. The evaluation of sVCAM-1 in blood plasma is a promising diagnostic technique aimed at predicting the risk of a severe course of COVID-19 and its long-term health hazards.

**Keywords:** novel coronavirus infection, COVID-19, endothelial dysfunction, sVCAM-1, marker.

**For citation:** Podzolkov V. I., Pokrovskaya A. E., Vanina D. D., Shvedov I. I. sVCAM-1 as a Marker of Endothelial Dysfunction associated with Severe Course of a Novel Coronavirus Infection (COVID-19). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):134-142. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-08. EDN RBRUVV

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.e.pokrovskaya@mail.ru

Received/Поступила: 27.01.2023

Review received/Рецензия получена: 07.02.2023

Accepted/Принята в печать: 14.02.2023

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в настоящее время остается глобальной медико-социальной проблемой: волнообразные подъемы заболеваемости регистрируются с той или иной частотой во всех странах мира. С течением времени все больше внимания уделяется и последствиям перенесенной COVID-19 – постковидному синдрому, проявлениями которого являются дестабилизация уровня артериального давления (АД), ощущение сердцебиения, одышка, общая слабость, когнитивные и иные расстройства, сохраняющиеся на протяжении  $\geq 12$  нед. [1].

Ключевую роль в патогенезе острого заболевания COVID-19 и его последствий играет повреждение и дисфункция эндотелия, обуславливающие столь разнообразные мультисистемные проявления, отличающие COVID-19, и сердечно-сосудистые осложнения, в частности. Так, по данным крупного популяционного исследования, проведенного в Швеции, COVID-19 является независимым фактором риска возникновения острого инфаркта миокарда [отношение шансов (ОШ) 6,61, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,56-12,20] и инсульта (ОШ 6,74, 95% ДИ 3,71-12,20) [2]. Частота венозных тромботических осложнений различной локализации, по данным ряда метаанализов, также повышена у пациентов с коронавирусной инфекцией и составляет около 20%, а у реанимационных больных – превышает 50% [3].

Актуальной задачей является поиск маркеров повреждения эндотелия, ассоциированных с тяжелым течением и неблагоприятными исходами COVID-19. Одним из наиболее известных таких маркеров является Д-димер, однако диагностическая его ценность ограничивается в большей степени определением риска тромботических осложнений. Учитывая воспалительный характер поражения эндотелия (эндотелиит), перспективным маркером, взаимосвязанным с тяжелым течением COVID-19, является молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1). Указанная молекула экспрессируется на поверхности эндотелия только в ответ на действие воспалительных цитокинов [интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа и др.], обеспечивая адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов в подлежащую ткань, и практически отсутствует на «покоящемся» эндотелии.

В плазме крови выявляется растворимая форма VCAM-1 (sVCAM-1), образующаяся при слущивании с поверхности эндотелия. Повышенные значения sVCAM-1 отмечены при некоторых системных аутоиммунных заболеваниях (язвенный колит, ревматоидный артрит), сепсисе, атеросклеротическом поражении сосудов, в патогенезе которых ведущую роль играет воспаление [4, 5]. Изучение данной биомолекулы как возможного маркера Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-ассоциированной эндотелиальной дисфункции, взаимосвязанного с тяжелым течением данной инфекции, представляет научно-практический интерес.

Цель исследования – изучить связь уровня маркера эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 с тяжелым течением COVID-19.

## Материал и методы

В одномоментное исследование было включено 100 пациентов, которые были госпитализированы в госпиталь COVID-19 УКБ №4 Сеченовского Университета. Критерии включения: положительный ПЦР тест на РНК SARS-CoV-2 в образцах мазков из носо- и ротоглотки, возраст старше 18 лет. Критерии не включения: хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса  $< 50\%$ , фибрилляция предсердий, симптоматическая артериальная гипертензия, наличие клинических проявлений ишемической болезни сердца, в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда, клапанные пороки сердца, стеноз брахиоцефальных артерий более 50% по данным ультразвуковой доплерографии, хронические заболевания бронхолегочной системы, онкопатология, тяжелые заболевания печени, почек. Пациенты, имеющие по данным компьютерной томографии (КТ) степень поражения легочной ткани КТ-4 и находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии, в исследование не включались, что было обусловлено этическими и техническими сложностями их обследования в рамках научной работы. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты перед участием в нем подписывали информированное добровольное согласие.

Спектр исследований включал стандартно проводимые всем больным с COVID-19 клинический и био-

химический анализ крови, коагулограмму, электрокардиограмму (ЭКГ), КТ органов грудной клетки, а также такие дополнительные методы, как определение концентрации sVCAM-1 в плазме крови методом иммуноферментного анализа в первые сутки от момента поступления, ультразвуковая доплерография сонных артерий и изучение сосудистой жесткости с помощью аппарата VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония). Данный метод предназначен для измерения следующих параметров сосудистой жесткости: сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ABI) магистральных артерий справа и слева. Значение CAVI >9 свидетельствует о наличии повышенной сосудистой жесткости.

Тяжесть течения COVID-19 оценивалась на основании степени поражения легочной ткани по данным КТ, клиническим признакам: насыщение кислорода в крови (SpO<sub>2</sub>), необходимость в респираторной поддержке (инсуффляции кислорода), стартовой терапии глюкокортикоидами (ГК) в высокой дозе (метилпреднизолон 250 мг/сут.), длительности госпитализации и такими лабораторными показателями воспаления, как: С-реактивный белок (СРБ), количество лимфоцитов, ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Д-димер. Ввиду отсутствия в клинических рекомендациях по ведению больных COVID-19 стандартизованных критериев цитокинового шторма, для диагностики последнего использовались критерии REPROGRAM [6]. У некоторых пациентов на 5-7 сут. от момента госпитализации при контрольном КТ исследовании отмечалось увеличение степени поражения легочной ткани, что нами было определено как промежуточная отрицательная динамика.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Бельгия). Анализ типа распределения количе-

ственных переменных проводился с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении числовые данные были представлены в виде средней арифметической (М) и ее среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ), в случае распределения, отличного от нормального – с использованием медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q25%; Q75%). Наличие межгрупповых различий устанавливалось с помощью критерия Манна-Уитни для количественных переменных и критерия хи-квадрат – для качественных. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. С целью установления взаимосвязи между концентрацией sVCAM-1 и признаками неблагоприятного течения COVID-19 был применен многофакторный регрессионный анализ. Пороговые значения данного биомаркера определялись путем проведения ROC-анализа. За уровень статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

В зависимости от степени поражения легочной ткани по данным КТ всех пациентов разделили на 3 группы: КТ-1 (n=29), КТ-2 (n=61) и КТ-3 (n=10). Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1, клинико-лабораторные и инструментальные признаки, характеризующие тяжесть течения COVID-19 – в табл. 2.

Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Однако в группе КТ-3 доля больных, имеющих ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), гипертоническую болезнь и сахарный диабет (СД) 2 типа в анамнезе было значительно больше, чем в группе КТ-1.

При анализе клинических, лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих тяжесть течения COVID-19, в группах КТ-2 и КТ-3 ожидаемо больше была доля больных с развившимся цитоки-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients  
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	КТ 1 (n=29)	КТ 2 (n=61)	p	КТ 3 (n=10)	p
Возраст, лет	61±14,1	64,4±14,1	-	58±10,1	-
Мужчины, n (%)	10 (34,5)	32 (52,5)	-	6 (60,0)	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8 (25,6; 31,2)	29,5 (26,1; 32,9)	0,228	30,1 (27,2; 37,5)	0,123
Ожирение, n (%)	13 (44,8)	32 (52,5)	0,175	7 (70,0)	0,046
ГБ, n (%)	19 (65,5)	45 (73,8)	0,641	9 (90,0)	0,049
СД 2 типа, n (%)	3 (10,3)	13 (21,3)	0,139	4 (40,0)	0,043
Курение, n (%)	6 (20,7)	8 (13,1)	0,833	1 (10,0)	0,187
Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±σ, если не указано иное					
p – значимость различий по сравнению с группой КТ-1 (для количественных переменных – критерий Манна-Уитни, для качественных – критерий хи-квадрат).					
ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет					

**Table 2. Clinical, laboratory and instrumental characteristics of the severity of COVID-19 in groups with varying degrees of lung tissue damage**

**Таблица 2. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика тяжести течения COVID-19 в группах с разной степенью поражения легочной ткани**

Параметр	КТ 1 (n=29)	КТ 2 (n=61)	p	КТ 3 (n=10)	p
SpO <sub>2</sub> на воздухе, %	94 (93; 96)	91 (90; 93)	<0,001*	86,0 (76; 89)	<0,001* <0,001†
Длительность госпитализации, дни	10 (8; 13)	12 (10; 15)	0,049*	15 (13; 21)	0,005* 0,024†
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,95 (4,3; 7,4)	5,5 (4,2; 6,8)	0,714*	5,9 (4,3; 7,7)	0,741* 0,611†
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	4,3 (2,7; 5,2)	4,1 (2,7; 5,8)	0,615*	5,0 (3,3; 6,4)	0,186* 0,351†
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,7 (1,1; 2,2)	1,25 (1,0; 1,7)	0,030*	0,7 (0,6; 0,9)	0,020* 0,100†
СРБ, мг/л	14,4 (3,8; 20,2)	41,8 (23; 71,9)	<0,001*	84,0 (45,5; 153,3)	<0,001* 0,049†
D-димер, мкг/мл	0,44 (0,32; 0,70)	0,65 (0,40; 1,09)	0,020*	1,27 (0,91; 1,89)	0,003* 0,237†
Ферритин, нг/мл	233 (155; 467)	562 (342; 876)	<0,001*	1030 (374; 1266)	0,004* 0,109†
ЛДГ, ед/л	248 (207; 271)	293 (250; 349)	<0,001*	564 (313; 569)	<0,001* 0,004†
АСТ, ед/л	27,2 (19,1; 31,7)	32,7 (25,1; 40,7)	0,008*	30,4 (26,5; 57,5)	0,209* 0,949†
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	80 (66; 86)	74 (66; 89)	0,670*	85 (78; 88)	0,428* 0,244†
% поражения легких при поступлении, n (%)	15 (7;20)	35 (30; 40)	<0,001*	65 (55; 75)	<0,001* <0,001†
% поражения легких при выписке, n (%)	10 (5;15)	27,5 (20; 35)	<0,001*	50 (20; 70)	<0,001* <0,001†
Промежуточная отрицательная КТ (динамика), n (%)	3 (10,3)	23 (37,7)	0,014*	7 (70)	<0,001* 0,089†
Цитокиновый шторм, n (%)	9 (31)	46 (75,4)	<0,001*	8 (80)	0,009* 0,559†
Необходимость в респираторной поддержке, n (%)	14 (48,3)	46 (75,4)	0,007*	10 (100)	0,010* 0,142†
Необходимость в высоких дозах ГК, n (%)	1 (3,5)	16 (26,2)	0,017*	7 (70)	<0,001* 0,014†
Применение ГИБП (левилимаб), n (%)	9 (31)	46 (75,4)	<0,001*	8 (80)	0,009* 0,559†
sVCAM-1, нг/мл	120,0 (75,3; 189,2)	212,5 (90,3; 335,6)	0,015*	272,7 (267,4; 342,6)	0,008* 0,313†

Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±σ, если не указано иное.

\* – значимость различий по сравнению с группой КТ-1 (для количественных переменных – критерий Манна-Уитни, для качественных – критерий хи-квадрат).

† – значимость различий по сравнению с группой КТ-2 (для количественных переменных – критерий Манна-Уитни, для качественных – критерий хи-квадрат).

SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ГК – глюкокортикоиды, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

новым штормом, в лечении этих пациентов закономерно чаще требовалось применение генно-инженерных биологических препаратов, ГК в высоких дозах, кислородотерапии. При межгрупповом сравнении концентрация sVCAM-1 в плазме крови оказалась статистически значимо выше в группах КТ-2 [212,5 (90,3;

335,6) нг/мл] и КТ-3 [272,7 (267,4; 342,6) нг/мл], чем в группе КТ-1 [120,0 (75,3; 189,2) нг/мл].

При проведении корреляционного анализа (табл. 3) в общей группе пациентов были получены статистически значимые связи между плазменной концентрацией sVCAM-1 и клиническими, лабораторными,

**Table 3. Results of correlation analysis of sVCAM-1 concentration with clinical, laboratory and instrumental characteristics of the severity of COVID-19**

**Таблица 3. Результаты корреляционного анализа концентрации sVCAM-1 с клинико-лабораторными и инструментальными показателями тяжести течения COVID-19**

Параметр	Коэффициент корреляции (r)	p
SpO <sub>2</sub> на воздухе	-0,39	0,032
Длительность госпитализации	0,24	0,026
СРБ	0,25	0,042
Ферритин	0,38	0,021
ЛДГ	0,52	0,015
% поражения легких при поступлении	0,41	0,019
% поражения легких при выписке	0,35	0,022
r – коэффициент корреляции Спирмена.		
SpO <sub>2</sub> – насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.		

а также инструментальными показателями тяжести течения коронавирусной инфекции.

Диагностическая значимость sVCAM-1 как маркера, ассоциированного с тяжелым течением и неблаго-

приятным прогнозом COVID-19, была изучена путем построения многофакторной логистической регрессионной модели (табл. 4).

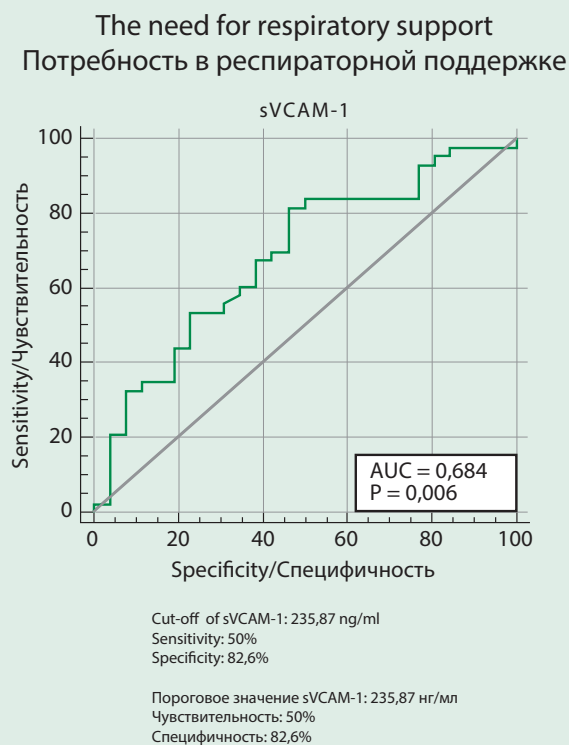
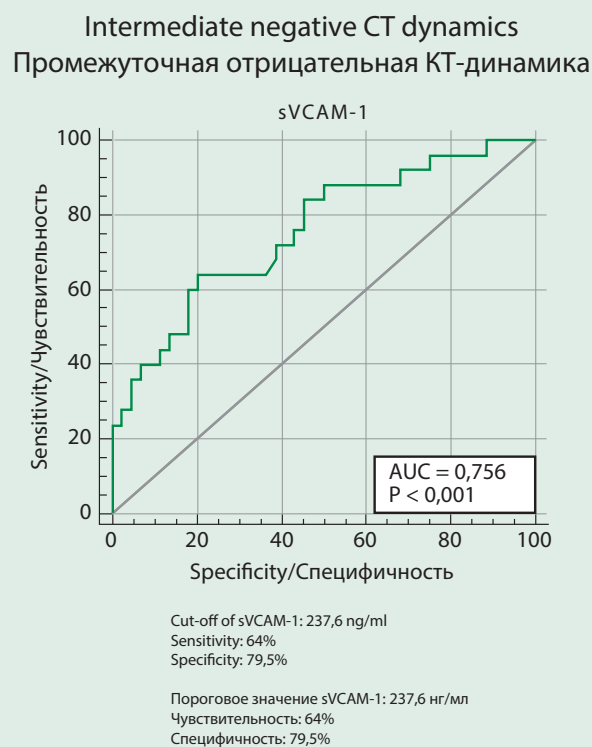
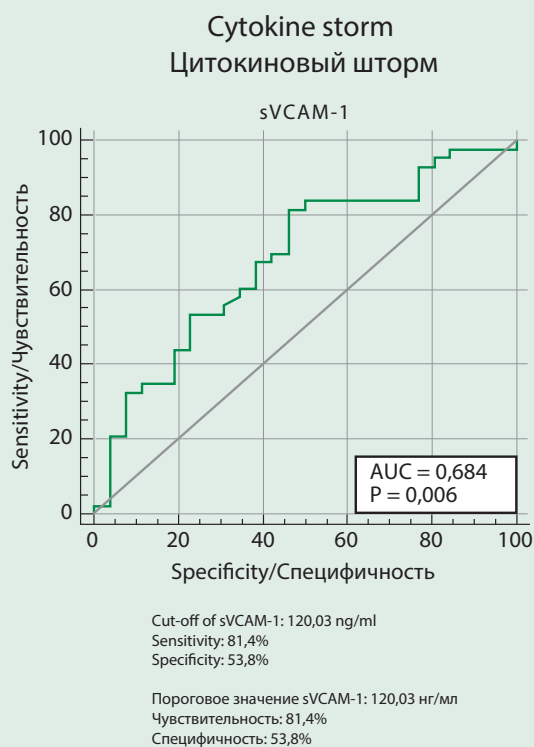
Таким образом, согласно представленным данным взаимосвязь sVCAM-1 с развитием неблагоприятного течения COVID-19 (наличием цитокинового шторма, промежуточной отрицательной КТ-динамики; потребностью в респираторной поддержке) оказалась значимой и независимой от пола, возраста пациентов, ИМТ и наличия в анамнезе гипертонической болезни и СД 2 типа. Необходимость в стартовой терапии высокими дозами ГК возрастала при наличии у пациентов СД 2 типа в анамнезе и также при повышении уровня sVCAM-1 в плазме крови. С помощью построения ROC-кривой нами были рассчитаны пороговые значения изучаемого маркера sVCAM-1 для вышеперечисленных событий, что представлено на рис. 1.

Для полученных с помощью ROC-анализа пороговых значений sVCAM-1 также было рассчитано ОШ для каждого изучаемого события (табл. 5). При концентрации sVCAM-1 в плазме крови > 120,03 нг/мл риск развития цитокинового шторма возрастал в 4,4 раза, > 237,6 нг/мл – вероятность развития отрицательной динамики по данным КТ увеличивалась в 6,9 раз; значения sVCAM-1 > 168,24 нг/мл и > 235,87 нг/мл были сопряжены с повышенным риском необходимости

**Table 4. Results of multivariate logistic regression analysis conducted in the general group of patients with COVID-19**

**Таблица 4. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, проведенного в общей группе пациентов с COVID-19**

Неблагоприятное течение COVID-19	Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Цитокиновый шторм	Пол	0,83	0,26-2,67	0,341
	Возраст	1,02	0,97-1,08	0,295
	ИМТ	1,04	0,92-1,18	0,510
	СД 2 типа	0,83	0,21-3,24	0,596
	ГБ	0,29	0,05-1,5	0,781
	sVCAM-1	1,006	1,001-1,01	0,020
Промежуточная отрицательная КТ-динамика	Пол	1,29	0,35-4,65	0,483
	Возраст	0,98	0,93-1,03	0,734
	ИМТ	1,04	0,91-1,19	0,600
	СД 2 типа	1,61	0,39-6,57	0,520
	ГБ	0,71	0,13-3,87	0,397
	sVCAM-1	1,009	1,003-1,02	<0,001
Необходимость в респираторной поддержке	Пол	1,47	0,44-4,89	0,206
	Возраст	1,02	0,96-1,07	0,332
	ИМТ	1,00	0,88-1,14	0,459
	СД 2 типа	1,67	0,39-7,13	0,241
	ГБ	0,59	0,12-2,92	0,122
	sVCAM-1	1,006	1,001-1,01	0,016
Необходимость в высоких дозах ГК	Пол	0,56	0,12-2,7	0,533
	Возраст	0,98	0,93-1,05	0,490
	ИМТ	0,96	0,8-1,16	0,100
	СД 2 типа	11,9	2,16-65,6	0,004
	ГБ	0,87	0,12-6,44	0,192
	sVCAM-1	1,006	1,001-1,011	0,030
ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ГК – глюкокортикоиды, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.				



CT – computed tomography.  
КТ – компьютерная томография.

Figure 1. ROC curves of significance of sVCAM-1 for predicting the risk of an unfavorable course of COVID-19.

Рисунок 1. ROC-кривые предиктивной значимости sVCAM-1 для прогнозирования риска неблагоприятного течения COVID-19.

**Table 5. The results of regression analysis for sVCAM-1 in relation to the signs of an unfavorable course of COVID-19**  
**Таблица 5. Результаты регрессионного анализа для sVCAM-1 в отношении признаков неблагоприятного течения COVID-19**

Неблагоприятное течение COVID-19	sVCAM-1 (нг/мл)	ОШ	95% ДИ	p
Цитокиновый шторм	120,03	4,4	1,5-12,9	0,008
Промежуточная отрицательная КТ-динамика	237,6	6,9	2,3-20,7	<0,001
Необходимость в высоких дозах ГК	168,24	4,3	1,09-17,1	0,020
Необходимость в респираторной поддержке	235,87	4,75	1,39-16,1	0,012

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ГК – глюкокортикоиды.

**Table 6. Indicators of vascular remodeling in groups with varying degrees of lung damage in patients with COVID-19**  
**Таблица 6. Показатели сосудистого ремоделирования в группах с разной степенью поражения легких у больных с COVID-19**

Параметр	КТ 1 (n=29)	КТ 2 (n=61)	p	КТ 3 (n=10)	p
ТКИМ, мм	0,69 (0,52; 0,77)	0,62 (0,53; 0,73)	0,716*	0,57 (0,47; 0,67)	0,337* 0,576†
CAVI	8,40 (7,27; 9,60)	8,75 (7,45; 10,15)	0,505*	8,20 (7,32; 9,27)	0,895* 0,585†
ABI	1,09 (1,06; 1,16)	1,10 (1,03; 1,14)	0,526*	1,17 (1,12; 1,20)	0,131* 0,064†

Данные представлены в виде Me (25%; 75%).

\* значимость различий по сравнению с группой КТ-1 (критерий Манна-Уитни).

† значимость различий по сравнению с группой КТ-2 (критерий Манна-Уитни).

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ABI – лодыжечно-плечевой индекс.

применения высоких стартовых доз ГК (в 4,3 раза) и респираторной поддержки (в 4,75 раз), соответственно.

При анализе показателей сосудистого ремоделирования (табл. 6) не было выявлено статистически значимого различия по таким показателям как толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), CAVI и ABI между группами с разной степенью поражения легких. Показатели сосудистой жесткости не соответствовали диапазону патологических значений.

В ходе корреляционного анализа была выявлена значимая связь плазменной концентрации sVCAM-1 и ТКИМ в общей выборке пациентов ( $r=0,25$ ;  $p=0,036$ ).

## Обсуждение

С начала пандемии COVID-19 стало понятно, что эндотелиальная дисфункция является универсальным и центральным механизмом патогенеза данной инфекции, определяющим тяжесть ее течения. В исследовании С. Guervilly и соавт. было продемонстрировано, что количество циркулирующих в крови (слущенных) эндотелиальных клеток, отражающих степень повреждения эндотелия, является предиктором поступления

в отделения интенсивной терапии пациентов с COVID-19, независимо от их сопутствующей патологии [7].

Понятие эндотелиальной дисфункции является комплексным и включает в себя нарушение сосудистого тонуса, склонность к тромбообразованию, повышение сосудистой жесткости (сосудистое старение), а также воспаление эндотелия и лейкоцитарную адгезию. Последняя реализуется посредством экспрессии на эндотелии молекул адгезии, в частности VCAM-1, плазменную концентрацию которой (sVCAM-1) можно рассматривать как маркер воспалительной дисфункции эндотелия [8]. При изучении данного маркера у больных с COVID-19 мы отметили нарастание плазменной концентрации sVCAM-1 по мере увеличения тяжести поражения легочной ткани, а также наличие корреляционных взаимосвязей между данным маркером и клиническими, лабораторными, а также инструментальными показателями тяжести течения заболевания. Подобные результаты были получены в исследовании М. Tong и соавт.: уровень sVCAM-1 был значимо больше у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, увеличивался по мере нарастания тяжести заболевания и снижался при выздоровлении

[9]. Полученные данные подтверждаются и результатами метаанализа S. Lampsas и соавт., в котором выявлено значимое различие между содержанием sVCAM-1 у больных в критическом состоянии и стабильными пациентами с COVID-19 [10].

Одним из механизмов повреждения эндотелия является прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2: эндотелий в большом количестве экспрессирует АПФ2, который и служит рецептором для внедрения коронавируса внутрь эндотелиальных клеток, что приводит к их апоптозу. Немаловажное повреждающее действие оказывают и медиаторы цитокинового шторма, характеризующего тяжелое течение COVID-19. Известно, что ИЛ-6 способствует повышенной экспрессии VCAM-1 на поверхности эндотелия [11]. Нами были получены данные, позволяющие рассматривать sVCAM-1 не только как маркер, ассоциированный с развитием цитокинового шторма, но и промежуточной отрицательной КТ-динамики, необходимости в высоких дозах ГК и респираторной поддержке, что повышает его диагностическую ценность.

sVCAM-1 традиционно рассматривается как индикатор атеросклеротического поражения сосудов. Еще в 1993 г. M. G. Davies и соавт. установили наличие VCAM-1 в атеросклеротических бляшках [12]. Повышенные значения данного маркера в крови обнаруживаются у пациентов с острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда или ишемическим инсультом [4]. В работе С. Г. Касаткиной и соавт. была продемонстрирована значимая прямая корреляция между ТКМ сонной артерии и уровнем sVCAM-1 в крови у больных с СД 2 типа ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) [13]. Мы также отметили наличие подобной корреляции у больных с COVID-19, однако более слабой силы ( $r=0,25$ ;  $p=0,036$ ), что, вероятно, объясняется участием данной молекулы в системном воспалении в рамках COVID-19 и отсутствием значимых признаков атеросклероза по данным проведенного обследования.

При изучении параметров сосудистой жесткости (индекса CAVI) мы не обнаружили значимых различий между группами с разной степенью поражения легочной ткани. Однако повышенные значения sVCAM-1 в группах пациентов с более тяжелым поражением легочной ткани, характеризующие воспалительную активацию эндотелия, могут представлять повышенный риск развития атеросклероза в будущем. Исследования, свидетельствующие о таком риске, стали появляться в мировой литературе. Так, в работе S. M. Ratchford и соавт. были получены более высокие показатели сосудистой жесткости у молодых пациентов спустя 3-4

недели после положительного результата ПЦР-тестирования на COVID-19 по сравнению с группой здоровых добровольцев сопоставимого возраста [14]. Согласно данным P. Ambrosino и соавт. у пациентов, перенесших COVID-19, в течение последующих двух месяцев были отмечены более низкие значения поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии, характеризующие наличие эндотелиальной дисфункции, чем в группе контроля [15]. Учитывая сосудистое повреждение, характерное для COVID-19, Европейским обществом кардиологов рекомендована оценка эндотелиальной функции у всех пациентов, перенесших данное заболевание, с целью ранней диагностики долгосрочных кардиоваскулярных последствий COVID-19 [11].

### Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. Следует признать относительно небольшой размер выборки пациентов, включенных в исследование; отсутствие сопоставимой по возрасту, полу и коморбидной патологии группы сравнения без COVID-19, позволяющей оценить содержание sVCAM-1 в плазме крови пациентов без системного воспаления, а также одномоментный характер наблюдения пациентов, который не позволяет оценить причинно-следственные связи.

### Заключение

Проведенное нами исследование активности маркера эндотелиального воспаления и дисфункции – sVCAM-1 подчеркивает одну из ключевых ролей патологии эндотелия в патогенезе COVID-19. Определение данного биомаркера в плазме крови представляет диагностическую ценность в отношении прогнозирования риска тяжелого течения COVID-19 и отдаленных, прежде всего сердечно-сосудистых его последствий, что требует дальнейшего углубленного изучения. Актуальной становится необходимость назначения не только упреждающей противовоспалительной терапии, но и вазопротективной, а также мониторингирования эндотелиальной функции у пациентов, перенесших COVID-19.

**Отношения и Деятельность.** Нет. Исследование проведено при поддержке Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

**Relationships and Activities.** None. The study was performed with the support of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

## References / Литература

1. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):256-62 (In Russ.) [Подзолков В. И., Брагина А.Е., Тарзиманова А. И. и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):256-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08.
2. Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez O, Farrington P, et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599-607. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
3. Giacca M, Shah AM. The pathological maelstrom of COVID-19 and cardiovascular disease. *Nat Cardiovasc Res*. 2022;1(3):200-10. DOI:10.1038/s44161-022-00029-5.
4. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 2021;1867(9):166170. DOI:10.1016/j.bbdis.2021.166170.
5. Moskalets OV. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal*. 2018;2:21-5 (In Russ.) [Москалец О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(2):21-5]. DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25.
6. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11:1648. DOI:10.3389/fimmu.2020.01648.
7. Guervilly C, Burtsey S, Sabatier F, et al. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(11):1789-93. DOI:10.1093/infdis/jiaa528.
8. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(4):695-709. DOI:10.1038/s41401-022-00998-0.
9. Tong M, Jiang Y, Xia D, et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J Infect Dis*. 2020;222(6):894-8. DOI:10.1093/infdis/jiaa349.
10. Lampasas S, Tsaplaris P, Pantelidis P, et al. The Role of Endothelial Related Circulating Biomarkers in COVID-19. A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2022;29(21):3790-805. DOI:10.2174/0929867328666211026124033.
11. Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines*. 2022;10(4):1-16. DOI:10.3390/biomedicines10040812.
12. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J. Pathol*. 1993;(171):223-9.
13. Kasatkina SG, Panova TN. Intima-media thickness and adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with Type 2 diabetes mellitus: clinical and diagnostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(3):47-50 (In Russ.) [Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(3):47-50].
14. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(1):H404-10. DOI:10.1152/ajpheart.00897.2020.
15. Ambrosino P, Calcaterra I, Molino A, et al. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines*. 2021;9(8):957. DOI:10.3390/biomedicines9080957.

*Сведения об Авторах/About the Authors:*

**Подзолков Валерий Иванович** [Valery I. Podzolkov]

ORCID 0000-0002-0758-5609

**Покровская Анна Евгеньевна** [Anna E. Pokrovskaya]

ORCID 0000-0002-8875-9032

**Ванина Дарья Дмитриевна** [Daria D. Vanina]

ORCID 0000-0003-1959-370X

**Шведов Илья Игоревич** [Ilya I. Shvedov]

ORCID 0000-0001-9722-6097

# Амбулаторная практика назначения гиполипидемической терапии по данным исследования АРГО-3 (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в амбулаторной практике)

Ежов М.В.<sup>1\*</sup>, Ахмеджанов Н.М.<sup>2</sup>, Колмакова Т.Е.<sup>1</sup>, Тюрина А.В.<sup>1</sup>, Мартынов А.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

**Цель.** Изучить по результатам анкетирования врачей первичного звена здравоохранения частоту назначений ими различных видов гиполипидемической терапии и их эффективность в амбулаторной клинической практике.

**Материал и методы.** Исследование выполнено в 2022 г. на базе учреждений практического здравоохранения в 75 субъектах Российской Федерации (РФ). Участниками исследования стали 1117 врачей, работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях, большинство имели стаж работы 10-20 лет и более. Врачи поликлиник (терапевты и кардиологи и др.) перед началом исследования получили инструкции, анкеты для заполнения, разработанные Национальным Обществом Атеросклероза. По результатам анкетирования изучалась частота назначений врачами первичного звена здравоохранения различных видов гиполипидемической терапии и их эффективность по частоте достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

**Результаты.** Монотерапия статинами назначалась в 55,2% случаев, свободная комбинация розувастатина с эзетимибом – в 17,2%, фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом – в 23,2%, комбинированная терапия с ингибиторами PCSK9 – в 4,1% случаев. Целевые уровни ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л достигались при назначении монотерапии статинами соответственно в 42,6% и 28,2% случаев, свободной комбинации розувастатина с эзетимибом – в 61,7% и 39,5%, фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом – в 67,8% и 48,5%, комбинированной терапии с ингибиторами PCSK9 – в 96,8% и 92,8% случаев.

**Заключение.** Фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом более эффективна в достижении целевых уровней ХС ЛНП по сравнению с монотерапией статином и терапией свободной комбинацией статина с эзетимибом. Несмотря на то, что целевые значения ХС ЛНП при использовании комбинации с ингибиторами PCSK9 были достигнуты в 96,8% и 92,8% случаев, на амбулаторном этапе лечения в РФ они использовались достаточно редко.

**Ключевые слова:** атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, врачи первичного звена здравоохранения, амбулаторная практика, статины, эзетимиб, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9).



**Для цитирования:** Ежов М.В., Ахмеджанов Н.М., Колмакова Т.Е., Тюрина А.В., Мартынов А.И. Амбулаторная практика назначения гиполипидемической терапии по данным исследования АРГО-3 (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в амбулаторной практике). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):143-150. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-04. EDN CKKWJF

## Outpatient Practice of Lipid-Lowering Therapy Prescription (According to the ARGO-3 Study)

Ezhov M.V.<sup>1\*</sup>, Akhmedzhanov N.M.<sup>2</sup>, Kolmakova T.E.<sup>1</sup>, Tyurina A.V.<sup>1</sup>, Martynov A.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Aim.** To study the frequency of prescriptions of various types of lipid-lowering therapy and their effectiveness in outpatient clinical practice based on the results of a questionnaire of primary care physicians.

**Material and methods.** The study was performed in 2022 in 75 constituent entities of the Russian Federation with the participation of 1117 doctors working in outpatient clinics. Most of the doctors had work experience of 10-20 years or more. Doctors of polyclinics (therapists and cardiologists, etc.) before the start of the study received instructions, questionnaires for filling out, developed by the National Atherosclerosis Society. The frequency of prescriptions by primary care physicians of various types of lipid-lowering therapy and their effectiveness in terms of the frequency of achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was studied based on the results of a questionnaire.

**Results.** Monotherapy with statins was prescribed in 55.2% of cases, free combination of rosuvastatin with ezetimibe – in 17.2%, single pill combination of rosuvastatin with ezetimibe – in 23.2%, combination therapy with PCSK9 inhibitors – in 4.1% of cases. Target levels of LDL-C <1.8 mmol/l and <1.4 mmol/l were achieved with statin monotherapy in 42.6% and 28.2% of cases, respectively, free combination of rosuvastatin with ezetimibe – in 61.7% and 39.5%, a fixed combination of rosuvastatin with ezetimibe – in 67.8% and 48.5%, combination therapy with PCSK9 inhibitors – in 96.8% and 92.8% of cases.

**Conclusion.** The single pill combination of rosuvastatin with ezetimibe is more effective in achieving target levels of LDL-C compared with statin monotherapy and therapy with free combination of statin with ezetimibe. Despite the fact that the target values of LDL-C when prescribing a combination with PCSK9 inhibitors were achieved in 96.8% and 92.8% of cases, they were used quite rarely at the outpatient stage of treatment in the Russian Federation.

**Keywords:** atherosclerotic cardiovascular disease, dyslipidemia, primary care physicians, outpatient practice, statins, ezetimibe, proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors.

**For citation:** Ezhov M.V., Akhmedzhanov N.M., Kolmakova T.E., Tyurina A.V., Martynov A.I. Outpatient Practice of Lipid-Lowering Therapy Prescription (According to the ARGO-3 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):143-150. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-04. EDN CKKWJF

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): marat\_ezhov@mail.ru

Received/Поступила: 26.04.2023

Review received/Рецензия получена: 27.04.2023

Accepted/Принята в печать: 29.04.2023

## Введение

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации во всем мире, уровень смертности от них значительно выше, чем от инфекционных и онкологических болезней. В Российской Федерации (РФ) доля АССЗ в структуре причин смерти составляет примерно 46% [1]. Согласно данным Росстата, в 2020 г. сердечно-сосудистая смертность составила 640,8 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4,313 млн. пациентов с болезнями системы кровообращения [2]. Несмотря на тенденцию к снижению летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России за последние 15 лет, она в 3 раза выше, чем в странах Евросоюза, а среди молодых граждан в 4,5 раза [3]. Дислипидемия (ДЛП) является основным фактором возникновения и прогрессирования атеросклероза [1]. Распространенность ДЛП в России крайне высока по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) и достигает 75%, при этом каждый второй взрослый имел гиперхолестеринемию, каждый четвертый – гипертриглицеридемию, каждый шестой – гиперлипопротеидемию (а), распространенность семейной гиперхолестеринемии составила 1:173 [4]. ДЛП является не только медицинской, но и экономической проблемой. Определяя высокую заболеваемость и смертность, гиперхолестеринемия приводит к значимому экономическому ущербу, составляющему не менее 1,29 трлн. рублей в год [5]. Для снижения бремени АССЗ раннее выявление и своевременное эффективное лечение различных типов липидных нарушений, должны быть приоритетом в современной системе здравоохранения. Основная работа по лечению пациентов с сердечно-сосудистой патологией ложится на кардиологов и терапевтов амбулаторного звена. Даже если обследование больных и первичный подбор терапии осуществляются на стационарном этапе оказания помощи, дальнейшее многолетнее наблюдение, коррекция лечения выполняются участковыми терапевтами, кардиологами поликлиник.

Цель исследования – изучить по результатам анкетирования врачей первичного звена здравоохранения частоту назначений ими различных видов гиполипидемической терапии и их эффективность в амбулаторной клинической практике.

## Материал и методы

Исследование выполнено в 2022 г. на базе учреждений практического здравоохранения в 75 субъектах РФ: Алтайский край (n=5), Амурская область (n=2), Архангельская область (n=3), Астраханская область (n=5), Белгородская область (n=3), Брянская область (n=7), Владимирская область (n=20), Волгоградская область (n=5), Вологодская область (n=17), Воронежская область (n=14), Еврейская автономная область (n=1), Забайкальский край (n=4), Ивановская область (n=12), Иркутская область (n=5), Кабардино-Балкарская Республика (n=1), Калининградская область (n=1), Калужская область (n=15), Карачаево-Черкесская Республика (n=9), Кемеровская область (n=8), Кировская область (n=20), Краснодарский край (n=108), Красноярский край (n=5), Курганская область (n=1), Курская область (n=2), Ленинградская область (n=9), Москва (n=80), Московская область (n=108), Мурманская область (n=10), Нижегородская область (n=27), Новгородская область (n=3), Новосибирская область (n=16), Омская область (n=4), Оренбургская область (n=6), Орловская область (n=6), Пензенская область (n=15), Пермский край (n=14), Приморский край (n=4), Псковская область (n=1), Республика Адыгея (n=73), Республика Башкортостан (n=6), Республика Дагестан (n=2), Республика Ингушетия (n=5), Республика Калмыкия (n=1), Республика Карелия (n=44), Республика Крым (n=5), Республика Марий Эл (n=3), Республика Мордовия (n=3), Республика Саха (n=4), Республика Северная Осетия-Алания (n=6), Республика Татарстан (n=11), Республика Хакасия (n=2), Ростовская область (n=17), Рязанская область (n=20), Самарская область (n=6), Санкт-Петербург (n=44), Саратовская область (n=22), Сахалинская область (n=5), Свердловская область (n=37), Севастополь (n=3), Ставропольский край (n=8), Там-

бовская область (n=7), Тверская область (n=10), Территории за пределами РФ (n=8), Томская область (n=5), Тульская область (n=30), Тюменская область (n=11), Удмуртская Республика (n=60), Ульяновская область (n=12), Хабаровский край (n=9), Ханты-Мансийский автономный округ (n=6), Челябинская область (n=25), Чеченская Республика (n=2), Чувашская Республика (n=6), Ямало-Ненецкий автономный округ (n=4), Ярославская область (n=17).

Участниками исследования стали 1117 врачей, работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях, большинство имели стаж работы 10-20 лет и более (рис. 1).

Врачи поликлиник (терапевты и кардиологи и др.) перед началом исследования получили инструкции, анкеты для заполнения, разработанные Национальным Обществом Атеросклероза (НОА) (табл. 1). Анкетирование врачей проводилось в электронном виде через сайт Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ MedCalc 15.8 (Остенде, Бельгия). Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. При сравнении показателя достижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) между группами использовали критерий t Стьюдента.

## Результаты

По данным проведенного анализа опросников установлено, что монотерапия статинами была назначена участниками исследования более чем в половине случаев, комбинация статина с эзетимибом – в 40,4% случаев (17,2% – свободная, 33,2% – фиксированная), на терапию комбинацией с алирокумабом или эволокумабом пришлось всего 4,1% случаев (рис. 2).

На рис. 3 представлена частота достижения уровней ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и ХС ЛНП <1,4 ммоль/л в зависимости от типа гиполипидемической терапии. Реже всего целевые уровни ХС ЛНП достигались на монотерапии статинами, а чаще при применении комбинации с алирокумабом или эволокумабом. При назначении фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба (Розулип Плюс) целевые уровни ХС ЛНП (ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и ХС ЛНП <1,4 ммоль/л) достигались чаще, чем при свободной комбинации.

## Обсуждение

С 2003 г. общая смертность в РФ, на фоне стабилизации социальной и экономической ситуации, снизилась на 20,7%. Это стало возможным в результате реализации мер, направленных на профилактику ССЗ, формирования здорового образа жизни, повышения доступности и улучшения качества медицинской помощи населению в рамках Национального проекта «Здоровье», программы модернизации здравоохра-

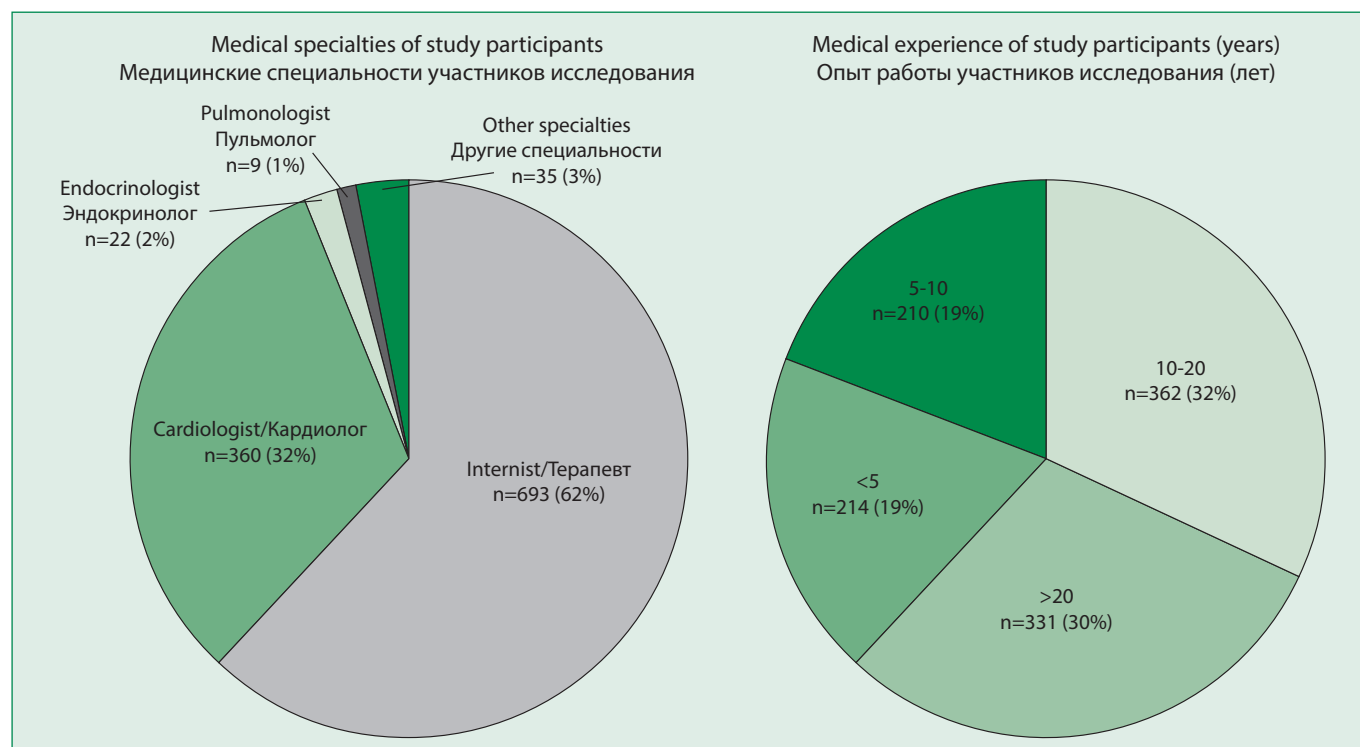


Figure 1. The ratio of medical specialties and medical experience of study participants

Рисунок 1. Соотношение медицинских специальностей и опыт работы участников исследования

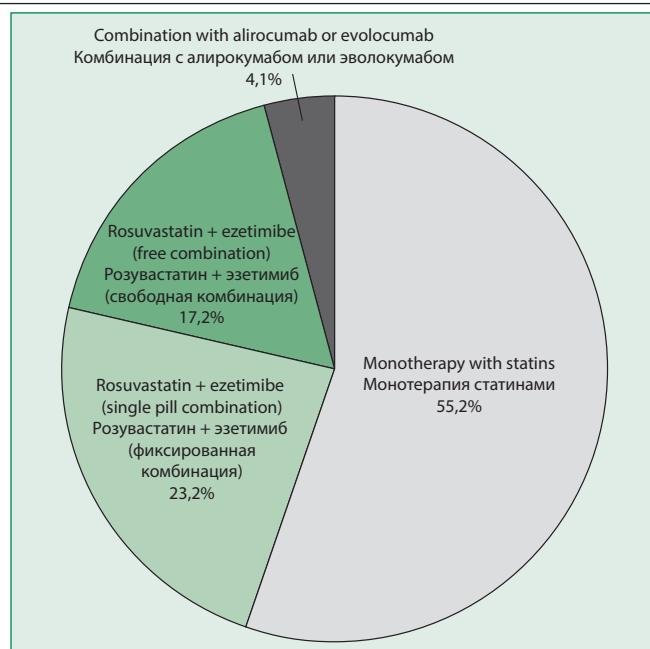
**Table 1. Questionnaire developed by the National Atherosclerosis Society**

**Таблица 1. Опросник, разработанный Национальным обществом атеросклероза (НОА)**

<b>1. Специальность</b>
А) терапевт/врач общей практики
Б) кардиолог
В) другое (если выбран вариант, детализировать)
<b>2. Регион (выбор из выпадающего списка)</b>
<b>3. Стаж</b>
А) менее 5 лет
Б) 5-10 лет
В) 10-20 лет
Г) более 20 лет
<b>4. Какую липидснижающую терапию Вы используете? (указать процент)</b>
А) монотерапия статинами
Б) «свободная» комбинация (статинов и эзетимиба)
В) комбинация розувастатина и эзетимиба в одной капсуле (Розулип Плюс)
Г) комбинация с алирокумабом или эволокумабом
<b>5. Приблизительно в каком проценте случаев Вы достигаете уровня ХС ЛНП &lt;1,8 ммоль/л (%)?</b>
А) монотерапия статинами
Б) «свободная» комбинация (статинов и эзетимиба)
В) комбинация розувастатина и эзетимиба в одной капсуле (Розулип Плюс)
Г) комбинация с алирокумабом или эволокумабом
<b>6. Приблизительно в каком проценте случаев Вы достигаете уровня ХС ЛНП &lt;1,4 ммоль/л (%)?</b>
А) монотерапия статинами
Б) «свободная» комбинация (статинов и эзетимиба)
В) комбинация розувастатина и эзетимиба в одной капсуле (Розулип Плюс)
Г) комбинация с алирокумабом или эволокумабом
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

нения, широкомасштабной диспансеризации. В Глобальном рейтинге здравоохранения Россия в 2014 г. впервые была признана благополучной страной, в которой продолжительность жизни населения превышает 70 лет [3].

Ключом к замедлению прогрессирования АССЗ, уменьшению риска осложнений, улучшению общего состояния пациентов, помимо профилактических мероприятий, является гиполипидемическая терапия. Доказано, что пропорциональное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза, зависит от абсолютного снижения ХС ЛНП в плазме крови [6]. Согласно современным международным и отечественным рекомендациям статины остаются основной группой лекарственных препаратов для коррекции ДЛП. Данные международных проектов EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) IV и EUROASPIRE V показали, что применение современных мощных статинов в максимально



**Figure 2. Percentage of prescriptions for various types of lipid-lowering therapy**

**Рисунок 2. Доли назначений различных видов гиполипидемической терапии (всего 99,7%)**

разрешенных дозах позволило достичь уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л у 30% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска [7]. В начале 2000-х гг. в РФ частота применения статинов у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском не превышала 6% [8]. За последние 15 лет после публикации первого регистрового исследования ОСКАР (ЭпидемиОлогия и оСобенности терапии пациентов высокого риска в реАльной клинической пРАктике 2005-2006 гг.) ситуация с назначением гиполипидемической терапии в Российской популяции существенно улучшилась, однако далека от идеальной. Так, в рамках исследования АЙСБЕРГ (диАгностирование пациентов с гиперхолестеринемией в уСловиях амБулаторной практики на раннЕм этапе с целью улучшения сеРдечно-сосудистого проГноза), среди амбулаторных пациентов треть находилась на терапии статинами, доля лиц с верифицированными ССЗ, получающих статины, составила 50–60% в зависимости от типа перенесенного в прошлом сердечно-сосудистого осложнения [9].

Данные исследования АРГО-3 продемонстрировали приверженность российских врачей первичного звена к назначению гиполипидемической терапии. Так, монотерапия статинами, являющимися основой эффективной и безопасной гиполипидемической терапии, «краеугольным камнем» первичной и вторичной профилактики ССЗ, имеющими под собой значительную доказательную базу, что продемонстрировано в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), по нашим данным составила

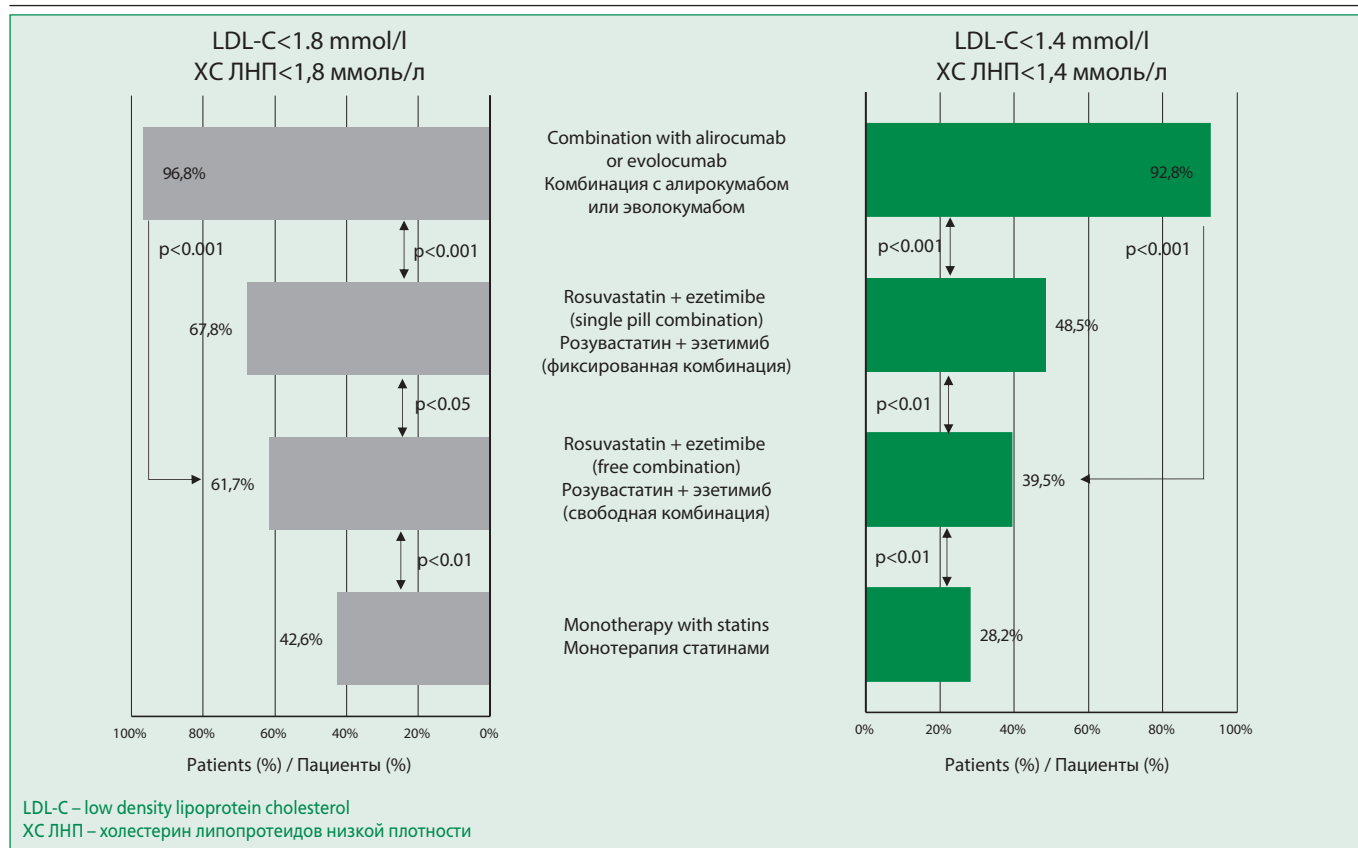


Figure 3. Frequency of reaching LDL-C <1.8 mmol/l and LDL-C <1.4 mmol/l depending on the type of lipid-lowering therapy  
Рисунок 3. Частота достижения уровней ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и ХС ЛНП <1,4 ммоль/л в зависимости от типа гиполипидемической терапии

55,2%. Уровни ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л и < 1,4 ммоль/л, были достигнуты в 42,6% и 28,2% случаев назначения монотерапии статинами, соответственно, что не противоречит данным EUROASPIRE V.

Данные исследования АРГО-3, касающиеся назначения комбинированной терапии статинами и эзетимибом, как в «свободной», так и в фиксированной комбинации (Розулип Плюс) свидетельствуют о гораздо большей эффективности. Так, доля свободной комбинации статина с эзетимибом в назначении врачей на амбулаторном этапе составила 17,2%, тогда как фиксированная комбинация (Розулип Плюс) использовалась в 23,2% случаев. Данная комбинация была эффективнее в достижении уровней ХС ЛНП как < 1,8 ммоль/л, так и < 1,4 ммоль/л, по сравнению с монотерапией статинами. Это согласуется с данными двух крупных метаанализов, обобщающих результаты РКИ, оценивающих комбинированную терапию статинами и эзетимибом по сравнению с интенсивной монотерапией статином, где также убедительно было показано значительное снижение концентрации ХС ЛНП у пациентов, получавших комбинированную терапию статинами средней интенсивности и эзетимибом по сравнению с монотерапией статинами высокой интенсивности [10, 11].

Результаты недавно завершившегося многоцентрового РКИ RACING (Randomised comparison of efficacy and safety of lipid lowering with statin monotherapy versus statin–ezetimibe combination for high-risk cardiovascular disease) проведенного в 26 клинических центрах Южной Кореи, показали, что у пациентов очень высокого риска комбинированная терапия розувастатином с эзетимибом в дозировке по 10 мг по сравнению розувастатином 20 мг, значительно чаще приводила к достижению уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л, а количество эпизодов отмены препарата, связанное с непереносимостью проводимой терапии или снижение дозы, отмечалось значительно реже [12]. Также не было значимых различий по 3-летним комбинированным исходам [12]. Результаты данного исследования позволили рекомендовать применение комбинации умеренных доз розувастатина и эзетимиба для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском при максимальной переносимости статинов. Более того, результаты этого исследования предполагают, что терапия эзетимибом в сочетании со статинами в режиме умеренной интенсивности может использоваться вместо удвоения дозы статинов для пациентов с высоким риском побочных эффектов или непереносимостью статинов при использовании их в макси-

мально разрешенной суточной дозе. Доказанным также является утверждение, что использование фиксированной комбинации статина с эзетимибом у пациентов очень высокого риска на 9% эффективнее аналогичной свободной комбинации [13]. Так, при ретроспективном анализе электронных медицинских карт 311 242 амбулаторных пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском в Германии за период с 2013 по 2018 гг., было выявлено, что добавление эзетимиба у пациентов, уже получавших статины, снижало уровень ХС ЛНП дополнительно на 23,8% ( $32,3 \pm 38,4$  мг/дл) с более выраженным снижением при приеме фиксированной комбинации (снижение на 28,4%;  $40,0 \pm 39,1$  мг/дл) по сравнению с отдельным приемом препаратов (19,4%;  $27,5 \pm 33,8$  мг/дл;  $p < 0,0001$ ) [13]. Рекомендуемый уровень ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л был достигнут у 31% при приеме фиксированной комбинации и 21% – свободной [13].

Результаты исследования АРГО-3 не противоречат данным мировой практики, нами была зафиксирована значимая разница в частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП в группах монотерапии статинами и свободной комбинации статина с эзетимибом, составившая 19,1% при достижении целевого уровня ХС ЛНП  $< 1,8$  и 11,3% при достижении уровня  $< 1,4$  ммоль/л; при сравнении монотерапии статинами и фиксированной комбинации (Розулип Плюс) – 25,2% и 20,3%, соответственно. При сравнении эффективности гиполипидемической терапии в группах свободной и фиксированной комбинаций статина с эзетимибом показано превосходство фиксированной комбинации (Розулип Плюс), на фоне приема которой на 6,5% чаще был достигнут уровень ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л и на 9% –  $< 1,4$  ммоль/л.

Открытие механизма действия фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9), регулирующего метаболизм холестерина посредством уменьшения количество рецепторов к ХС ЛНП на гепатоцитах, в результате чего тормозится выведение ХС ЛНП из кровотока и повышается его содержания в плазме крови [14], привело к поиску новых возможностей снижения ХС ЛНП. Ингибиторы PCSK9 алирокумаб и эволокумаб относятся к новому классу современных гиполипидемических средств и являются полностью человеческими моноклональными антителами (IgG1), которые обладают высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Ингибирование PCSK9 приводит к повышению количества рецепторов ЛНП на гепатоцитах и последующему снижению уровня ХС ЛНП в крови [15], что позволяет добиваться достижения целевых уровней ХС ЛНП особенно у пациентов высокого и очень высокого риска, с семейной гиперхолестеринемией и непереносимостью статинов.

В России алирокумаб был зарегистрирован в 2017 г. и представлен в виде раствора для подкожного введения с дозировкой 75 или 150 мг/мл. Эффективность и безопасность алирокумаба были установлена в крупной международной программе клинических исследований ODYSSEY. Программа представлена рядом плацебо-контролируемых и эзетимиб-контролируемых исследований, в которых алирокумаб изучался как в виде монотерапии у пациентов с непереносимостью или наличием противопоказаний к лечению статинами, так и при назначении в дополнение к другой липидснижающей терапии при ее недостаточной эффективности [16-17]. В исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность алирокумаба в снижении ХС ЛНП и других атерогенных липопротеидов при профиле безопасности, сопоставимом с плацебо. При этом липид-снижающий эффект препарата развивался в течение 15 дней после первого введения алирокумаба, достигая максимума примерно через 4 нед. В исследовании ODYSSEY LONG TERM была продемонстрирована высокая липид-снижающая активность алирокумаба при добавлении к высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов с ранее перенесенным острым коронарным синдромом – максимальное снижение ХС ЛНП наблюдалось через 4 мес после начала лечения и достигало 62,7% по сравнению с группой плацебо. Через 12 и 48 мес терапии снижение среднего уровня ХС ЛНП составило 61,0% и 54,7%, соответственно. Выраженный гиполипидемический эффект алирокумаба у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском был доказан в других исследованиях [18-20].

Гиполипидемическая активность и безопасность эволокумаба, применяемого в России с 2016 г., показана у широкого пациентов высокого и очень высокого риска; с непереносимостью статинов, а также у больных с семейной гиперхолестеринемией, включая гомозиготную форму. Продemonстрировано, что в комбинации со статинами эволокумаб дополнительно снижает ХС ЛНП на 75%, при этом до 94% пациентов достигает целевого уровня ХС ЛНП [21]. В исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) было показано снижение риска развития сердечно-сосудистых событий во вторичной профилактике [22]. Наше исследование, также продемонстрировало статистически значимое различие ( $p < 0,001$ ) в достижении целевых уровней ХС ЛНП при использовании комбинации с алирокумабом или эволокумабом, что составило 96,8% (ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л) и 92,8% (ХС ЛНП  $< 1,4$  ммоль/л), по сравнению с монотерапией статинами 42,6% (ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л), 28,2% (ХС ЛНП  $< 1,4$  ммоль/л) и фиксированной комбинации статинов с эзетимибом 67,8% (ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л),

48,5% (ХС ЛНП <1,4 ммоль/л), что согласуется с данными многочисленных РКИ.

Таким образом, учитывая высокие показатели смертности, ассоциированной с АССЗ, широкую распространенность в популяции пациентов высокого, очень высокого сердечно-сосудистого, в борьбе с ДЛП и ее последствиями, помимо интенсивной статинотерапии необходимо широко использовать комбинированную терапию препаратами с разными механизмами гиполипидемического действия. Фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом, работающая эффективнее свободного сочетания препаратов, позволяет упростить стратегию лечения путем сокращения количества принимаемых таблеток, обеспечивает улучшение сотрудничества между врачом и пациентами, соблюдения последними режима терапии. Синергичное действие обоих компонентов в одной капсуле и более благоприятный профиль безопасности, увеличивает приверженность пациентов к лечению. Опираясь на данные о несомненной эффективности и безопасности новых, современных гиполипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9, необходима разработка подходов, увеличивающих возможности врачей первичного звена для своевременного их назначения, особенно пациентам с прогрессирующим течением атеросклероза, подвергающимся повторным реваскуляризациям. Необходимо обеспечивать преемственность и стадийность лечения пациента начиная с кардиохирурга и кардиолога липидного центра, заканчивая терапевтом, кардиологом поликлиники. С целью популяризации новых подходов в лечении ДЛП, актуальным остается регулярное проведение научных и

образовательных программ, доступных для каждого врача, способствующих повышению уровня и качества медицинской помощи населению.

**Ограничения исследования.** Исследование выполнено на основании анкетирования врачей, которое проводилось в электронном виде через сайт РНМОТ. Несмотря на это ограничение, результаты данного исследования совпадают с мировыми.

## **Заключение**

При оценке опыта российских врачей первичного звена установлено, что в реальной клинической практике коррекции ДЛП, приоритетной остается монотерапия статинами (55,2%), хотя доля комбинированной гиполипидемической терапии свободной и фиксированной комбинацией статина с эзетимибом возросла до 17% и 23%, соответственно. Фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом более эффективна в достижение целевых значений ХС ЛНП по сравнению с терапией статином и свободной комбинацией статина с эзетимибом. Несмотря на то, что целевые значения ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л и <1,4 ммоль/л) при использовании комбинации с ингибиторами PCSK9 были достигаются в 96,8% и 92,8% случаев, на амбулаторном этапе лечения в РФ они используются достаточно редко (4,2%).

**Отношения и Деятельность.** Публикация статьи поддержана компанией Эгис.

**Relationships and Activities.** The publication of the article is supported by Egis.

## References / Литература

1. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7-42 (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
2. Russia in numbers 2021. A brief statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2021. (In Russ.) [Россия в цифрах 2021. Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2021].
3. Boytsov SA, Deev AD, Shalnova SA. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: features, dynamics, prognosis. Ter Arkhiv. 2017;89(1):5-13 (In Russ.) [Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. Терапевтический Архив. 2017;89(1):5-13]. DOI:10.17116/terarkh20178915-13.
4. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Profilakticheskaya Meditsina 2016;19(1):15-23 (In Russ.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая Медицина. 2016;19(1):15-23]. DOI:10.17116/profmed201619115-23.
5. Kontsevaya AV, Balanova YuA, Imaeva AE, et al. Economic burden of hypercholesterolemia in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):393-401 (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Худяков М.Б., Карпов О.И., Драпкина О.М. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):393-401]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries — Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis. 2016;246:243-50. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
8. Shalnova SA, Deev AD. OSCAR Study lessons – “Epidemiology and treatment of high-risk patients in real-world Clinical Practice, 2005-2006”. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007;6(1):47-53 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. «Уроки исследования ОСКАР — Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике. 2005-2006 гг.». Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2007;6(1):47-53].
9. Alekseeva IA, Ezhov MV. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. Medical Council. 2020;(14):26-32 (In Russ.) [Алексеева И.А., Ежов М.В. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. Медицинский Совет. 2020;(14):26-32]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.
10. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. Atherosclerosis. 2014;237:829-37. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105.
11. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, et al. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. Ann Intern Med. 2014;160(7):468-76. DOI:10.7326/M13-2526.
12. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al.; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2022;400(10349):380-90. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00916-3.
13. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. Clin Res Cardiol. 2022;111(3):243-52. DOI:10.1007/s00392-020-01740-8.
14. Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. J Lipid Res. 2009;50(suppl):S15-S27. DOI:10.1194/jlr.R800054-JLR200.
15. Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(24):9820-5. DOI:10.1073/pnas.0903849106.
16. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. J Am Coll Cardiol. 2012;59(25):2344-53. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.007.
17. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9836):29-36. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60771-5.
18. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1489-99. DOI:10.1056/NEJMoa1501031.
19. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J. 2015;169(6):906-915.e13. DOI:10.1016/j.ahj.2015.03.004.
20. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al.; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015;36(19):1186-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehv028.
21. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al.; LAPLACE-2 Investigators. 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(18):1870-82. DOI:10.1001/jama.2014.4030.
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22. DOI:10.1056/NEJMoa1615664.

### Сведения об Авторах/About the Authors:

**Ежов Марат Владиславович** [Marat V. Ezhov]  
ORCID 0000-0002-1518-6552

**Ахмеджанов Надир Мигдатович** [Nadir M. Akhmedzhanov]  
ORCID 0000-0003-3417-0895

**Колмакова Татьяна Евгеньевна** [Tatiana E. Kolmakova]  
ORCID 0000-0002-0316-2940

**Тюрина Александра Вячеславовна** [Alexandra V. Tyurina]  
ORCID 0000-0003-3505-2487

**Мартынов Анатолий Иванович** [Anatoly I. Martynov]  
ORCID 0000-0002-0783-488X

## Эффективность антиаритмических препаратов IC класса и катетерных методов изоляции устьев легочных вен у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без структурной патологии сердца (одноцентровое исследование)

Царегородцев Д.А., Халикова М.А.\*, Васюков С.С., Берая М.М., Седов А.В.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность антиаритмических препаратов (ААП) IC класса и катетерных методов изоляции устьев легочных вен (КИ ЛВ) у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) без структурной патологии сердца.

**Материал и методы.** В исследование было включено 122 пациента (44 мужчины, 78 женщин, средний возраст 63 [55;68] лет) с симптомными пароксизмами ФП. Пациенты разделены на группу приема лаппаконитина гидробромида (группа ЛГ; n=26), группу пропафенона (группа П; n=25), группу диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорида (группа ДГ; n=23), группу радиочастотной катетерной изоляции (РЧА; n=24) и группу криобаллонной изоляции (КБИ; n=24). Первичной промежуточной и конечной точкой в исследовании являлся рецидив ФП в течение 6 и 12 мес от начала терапии ААП, а в группах катетерной изоляции устьев легочных вен (КИ ЛВ) – в течение 6 и 12 мес после окончания «слепого» периода. В группах приема ААП дополнительно оценивалась комбинированная конечная точка: сумма частоты рецидивирования ФП в течение 6 мес и частоты побочных эффектов, требующих отмены препарата.

**Результаты.** В течение 6 мес наблюдения рецидивы ФП наблюдались у 13 (50%) пациентов группы ЛГ, 11 (44%) пациентов группы П и 13 (56,5%) пациентов группы ДГ. Различия в частоте рецидивов ФП между группами было статистически незначимо ( $p=0,687$ ). Побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата, наблюдались в группе ЛГ у 2 (7,7%) пациентов, в группе П – у 3 (12%) и в группе ДГ – у 3 (13%) пациентов ( $p=0,801$ ). Частота достижения комбинированной конечной точки (рецидив ФП и развитие побочных эффектов, требующих отмены ААП) между группами была незначимой ( $p=0,581$ ) и составила 57,7%, 56%, 69,5% соответственно в группах ЛГ, П и ДГ. Эффективность КИ ЛВ была выше, чем ААП IC класса: 77% против 39% с учетом отмены ААП из-за побочных эффектов ( $p<0,001$ ). При этом значимых различий в эффективности РЧА и КБИ не выявлено: рецидивы ФП в течение 6 мес после окончания «слепого периода» отмечены в группе РЧА в 29% случаев, в группе КБИ – в 16,7% случаев ( $p=0,247$ ). Суммарная эффективность КИ ЛВ через 12 мес составила 69% против 38% в группах ААП ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** Начиная подбор терапии ААП IC класса у больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии, несмотря на приемлемую безопасность, необходимо учитывать, что вне зависимости от первично назначенного препарата в течение 1 года профилактики рецидивов удается достичь менее, чем у половины пациентов. КИ ЛВ в этой группе пациентов может рассматриваться как метод первого выбора, либо быть рекомендована при неэффективности одного антиаритмического препарата I класса.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, лаппаконитин гидробромида, пропафенон, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид, радиочастотная абляция, криобаллонная изоляция легочных вен.



**Для цитирования:** Царегородцев Д.А., Халикова М.А., Васюков С.С., Берая М.М., Седов А.В. Эффективность антиаритмических препаратов IC класса и катетерных методов изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий без структурной патологии сердца (одноцентровое исследование). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(2):151-159. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-09. EDN TYNASZ

### Effectiveness of Class IC Antiarrhythmics in Patients with Paroxysmal Form of Atrial Fibrillation in Absence of Structural Heart Disease

Tsaregorodtsev D.A., Khalikova M.A.\*, Vasyukov S.S., Beraya M.M., Sedov A.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim.** To study the efficacy of class IC arrhythmic drugs (AAD) and catheter ablation (CA) for paroxysmal form of atrial fibrillation (AF) in patients with without structural heart disease.

**Material and methods.** The study included 122 patients (44 men, 78 women, mean age 63 [55;68] years) with symptomatic AF paroxysms. Patients was divided into the lappaconitine hydrobromide group (LH group; n=26), the propafenone group (P group; n=25) – 25 patients, the diethylaminopropionylethoxycarbonylaminophenothiazine hydrochloride (DH group; n=23), the CA groups: radiofrequency ablation (RFA group; n=24) and cryoballoon ablation (CRYO group; n=24) groups each included 24 patients. The primary endpoint was the AF recurrence within 6 and 12 months from the onset of antiarrhythmic drug therapy and in RFA and CRYO groups – within 6 and 12 months after the end of the blinding period. Additionally, in AAD groups a composite endpoint was assessed: the frequency of recurrence of AF within 6 months and the frequency of side effects requiring drug withdrawal.

**Results.** Within the 6 months AF recurrence was observed in 13 (50%) patients of the LH group, 11 (44%) patients of the P group, and 13 (56.5%) patients of the DH group ( $p=0.687$ ). Side effects requiring drug withdrawal were observed in the LH group in 2 patients (7.7%), in the P group in 3 patients (12%) and in the DH group in 3 patients (13%) ( $p=0.801$ ). The difference in frequency of reaching the composite endpoint was not significant ( $p=0.581$ ) and the incidence was 57.7%, 56%, 69.5%, respectively in groups LH, P and DH. The efficacy of CA was higher than class IC

AADs: 77% vs 39% (that including the withdrawals of AADs due to side effects) ( $p < 0.001$ ). At the same time, there was no significant difference in the effectiveness of RFA and CRYO: AF recurrences within 6 months after the end of the blinding period were registered in the RFA group in 29% of cases, in the CRYO group – in 16.7% of cases ( $p = 0.247$ ). The overall effectiveness of CA after 12 months was 69%, which was significantly higher than the effectiveness of AADs that was 38% ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Starting the AAD therapy with IC class in patients with paroxysmal AF in the absence of structural pathology, despite acceptable safety, one should take into account that, regardless of the initially prescribed drug, less than half of patients can achieve prevention of AF recurrence within 1 year. CA for AF can be considered as a first line therapy or can be recommended if one of IC class AADs is ineffective.

**Keywords:** atrial fibrillation, antiarrhythmic drug therapy, lappaconitine hydrobromide, propafenone, diethylaminopropionylethoxycarbonylaminophenothiazine hydrochloride, radiofrequency ablation, cryoballoon ablation for atrial fibrillation.

**For citation:** Tsaregorodtsev D.A., Khalikova M.A., Vasyukov S.S., Beraya M.M., Sedov A.V. Effectiveness of Class IC Antiarrhythmics in Patients with Paroxysmal Form of Atrial Fibrillation in Absence of Structural Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):151-159. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-09. EDN TYNASZ

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): manizhakh@gmail.com

Received/Поступила: 06.01.2023

Review received/Рецензия получена: 17.01.2023

Accepted/Принята в печать: 31.01.2023

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных нарушений ритма сердца, чья клиническая значимость обусловлена увеличением риска инсульта, смертности, ухудшением качества жизни [1,2]. Выбор тактики контроля ритма у пациентов с ФП имеет такие преимущества, как уменьшение выраженности симптомов, повышение толерантности к физическим нагрузкам, предотвращение ремоделирования предсердий [3]. У пациентов без структурной патологии сердца в качестве первой линии терапии пароксизмальной формы ФП рекомендуется использование антиаритмических препаратов (ААП) IC класса, соталола [4,5] либо выполнение катетерной изоляции устьев легочных вен (КИ ЛВ). Таким образом, спектр современных возможностей довольно широк, но предпочтение у конкретного пациента, должно быть отдано максимально эффективному ААП или отказу от антиаритмической терапии (ААТ) в пользу КИ ЛВ. Однако в случае выбора препарата для начала терапии приходится учитывать: (1) ограниченность данных по эффективности отдельных ААП I класса и по сравнительной эффективности этих препаратов, (2) особенность спектра доступных ААП IC класса в Российской Федерации по сравнению со странами Европы и Америки, что не позволяет в полной мере перенести результаты зарубежных исследований на отечественную клиническую практику. ААП IC класса в России представлены лаппаконитина гидробромидом (ЛГ), пропafenоном (П), диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлоридом (ДГ). Работы по оценке эффективности и безопасности П в основном датированы началом 1990-2000-х гг. [6-8]. В этих исследованиях эффективность препарата в сроки 6-12 мес составила 30-60% [6-8]. Два другие препарата изучались в немногочисленных отечественных иссле-

дованиях [9-11], часть которых включала и больных со структурной патологией сердца. ДГ продемонстрировал свою эффективность в 57-90% случаев при сроках наблюдения от 3 до 12 мес, а ДГ – 33-60% [9-13]. Тем не менее, выбор первого ААП целиком зависит от субъективных предпочтений врача. Кроме того, в настоящее время у пациентов с ФП широкое распространение получили методы КИ ЛВ [4,5], продемонстрировавшие более высокую эффективность в профилактике рецидивов ФП по сравнению с ААТ [14-17]. В связи с этим современная постановка вопроса о начале противорецидивной терапии ФП у больных без структурной патологии, безусловно, не может не учитывать и возможности КИ ЛВ.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность ААП IC класса и КИ ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП без структурной патологии сердца.

## Материал и методы

С сентября 2019 г. по октябрь 2021 г. в открытое нерандомизированное исследование было включено 122 пациента [44 мужчины, 78 женщин, медиана возраста 63 (55; 68) лет] с симптомными пароксизмами ФП. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Критерии включения: ФП в виде симптомных пароксизмов, возникающих не реже 1 раза в 3 мес на протяжении как минимум последних 6 мес; возраст 18 лет и старше, письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие структурной патологии сердца: ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца, кардиомиопатии любого генеза, инфильтративных поражений сердца (амилоидоз, саркоидоз), гипертрофия левого желудочка любого генеза более 13 мм, систо-

лическая дисфункция левого желудочка, каналопатии, наличие дополнительных предсердно-желудочковых соединений, пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии, атриовентрикулярная блокада II и III степени без имплантированного электрокардиостимулятора, ранее выполненные любые хирургические и малоинвазивные вмешательства на сердце, уровень гемоглобина крови  $< 110$  г/л, аутоиммунные заболевания, тиреотоксикоз, беременность, кормление грудью, отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводилось обследование на базе Университетской клинической больницы №1 (Сеченовский Университет), где с помощью инструментальных и лабораторных методов исключалась структурная патология сердца и некардиальные причины ФП. Всем больным помимо сбора жалоб и анамнеза проводились общий и биохимический анализы крови, определение тиреотропного гормона в крови, выполнялись эхокардиографическое исследование и суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). У лиц с факторами риска развития ИБС дополнительно исключали ишемию миокарда: с помощью нагрузочных тестов у 11 (9%) пациентов, мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий у 53 (43,4%), коронарографии у 19 (15,6%) человек. При включении в исследование допускалось наличие гипертонической болезни с толщиной стенки левого желудочка  $\leq 13$  мм. Пациентам проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений ФП в соответствии с действующими рекомендациями [4, 5].

Пациенты разделены на группы в зависимости от принимаемого ААП или типа ЛВ. В группы приема ААП IC класса включались пациенты как с отсутствием предшествующего опыта приема препаратов данной группы, так и ранее принимавших какой-либо ААП IC класса. Пациентам группы 1 ( $n=26$ ) назначен ЛГ в дозе 50-100 мг/сут, группы 2 ( $n=25$ ) – П 450-600 мг/сут, группы 3 ( $n=23$ ) – ДГ 150 мг/сут. Группы КИ ЛВ включали пациентов с неэффективностью как минимум одного ААП в анамнезе при выборе пациентом хирургического лечения – радиочастотной катетерной изоляции (РЧА; группа 4,  $n=24$ ) или криобаллонной изоляции (КБИ; группа 5,  $n=24$ ). Выбор метода воздействия осуществлялся на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии левого предсердия и ЛВ. Пациентам с общим коллектором левых ЛВ ( $n=7$ ) выполнялась РЧА, остальные пациенты распределены в группы КИ случайным образом. С целью профилактики ранних рецидивов ФП после КИ ЛВ в течение первых 2 мес («слепой период») 38 (79,2%) пациентов получали ААТ (табл. 1). После выписки из стационара наблюдение за больными осуществлялось в амбулаторном режиме. В каждой группе было применено 2 вида планового контроля эффек-

тивности терапии. При первом способе контроля через 2, 6 и 12 мес после включения в исследование пациенты осуществляли плановые контрольные визиты в клинику с регистрацией ЭКГ и проведением суточного мониторирования ЭКГ. При втором способе контроля дополнительно к плановым визитам в клинику больные еженедельно самостоятельно регистрировали ЭКГ в амбулаторных условиях с помощью портативного кардиомонитора (ПКМ) ECG Dongle (Нордавинд, Россия) по методике, описанной нами ранее [18]. Различия в частоте применения двух способов наблюдения между изучаемыми группами была статистически незначимой.

Кроме того, всем пациентам в случае возникновения симптомов, подозрительных на ФП, была рекомендована регистрация ЭКГ амбулаторно либо выездными бригадами скорой медицинской помощи (СМП) или в поликлинике по месту жительства, либо с помощью ПКМ с дальнейшей внеочередной консультацией в нашем центре в случае подтверждения рецидива ФП. При регистрации пароксизма ФП способ купирования, как правило, определялся врачами первого контакта (чаще всего врачами выездной бригады СМП).

Все группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам за исключением меньшей давности анамнеза ФП у больных из группы ЛГ по сравнению с группами РЧА ( $p=0,005$ ) и КБИ ( $p=0,021$ ), а также доли пациентов с предшествующей ААТ (см. табл. 1). При сравнении давности аритмического анамнеза среди пациентов в группах медикаментозной терапии статистически значимой разницы получено не было.

Период наблюдения для пациентов из групп ААТ составил 12 мес от момента включения в исследование, для пациентов из групп КИ ЛВ – 12 мес от окончания «слепого периода» и отмены ААП. У пациентов, принимавших в «слепом» периоде амиодарон, период наблюдения начинался спустя 2 мес после отмены этого препарата.

Первичными промежуточной и конечной точкой в исследовании являлся рецидив ФП в течение 6 и 12 мес от начала ААТ, а в группах КИ ЛВ – в течение 6 и 12 мес после окончания «слепого» периода. Рецидивом ФП считался пароксизм ФП продолжительностью не менее 30 с, зарегистрированный на ЭКГ [4,5]. В группах ААТ дополнительно оценивалась комбинированная конечная точка: сумма частоты рецидивов ФП в течение 6 мес и частоты побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%) или процент от общего числа пациентов. Статистическая

Table 1. Initial clinical characteristics in groups with different treatment strategy

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в группах с различной тактикой лечения при включении в исследование

Параметр	Группа ЛГ (n=26)	Группа П (n=25)	Группа ДГ (n=23)	Группа РЧА (n=24)	Группа КБИ (n=24)	p
Мужчины, n (%)	9 (34,6)	7 (28,0)	6 (26,1)	11 (45,8)	11 (45,8)	0,477
Возраст, лет	64 (57;69)	65 (59;73)	63 (52;68)	62 (55;67)	59 (50;65)	0,064
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,0 (26,5; 33,7)	28,7 (25,6; 30,7)	27,6 (25,7; 30)	28,0 (25,5; 32,1)	28,7 (25,8; 34,0)	0,829
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы	2,0 (1,8; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,3; 3,0)	1,5 (1,0; 3,0)	1,5 (1,0; 2,3)	0,341
Объем ЛП, мл	66,0 (56,0; 76,5)	55,0 (50,0; 72,0)	62,0 (53,8; 69,0)	67,0 (52,0; 79,0)	68,5 (56,3; 75,8)	0,182
ФВ ЛЖ, %	60 (57; 62)	60 (57; 65)	61 (60; 65)	60 (58; 65)	59 (57; 63)	0,192
ГБ, n (%)	19 (73,1)	19 (76,0)	12 (52,2)	17 (70,8)	14 (58,3)	0,337
Давность аритмического анамнеза, лет	2,0 (1,5; 4,0)	3,0 (1,0; 5,5)	4,5 (2,0; 7,0)	6,0 (2,0; 10,0)	4,5 (2,0; 7,0)	0,017
Частота пароксизмов ФП, n/мес	2,0 (1,0; 5,5)	2,0 (1,0; 7,0)	5,0 (1,0; 9,0)	3,0 (1,0; 5,8)	3,0 (1,0; 50,0)	0,182
Выраженность симптомов по шкале EHRA, n (%)	Ila 2 (7,7) Iib 10 (38,5) III 14 (53,8)	Ila 3 (12,0) Iib 10 (40,0) III 12 (48,0)	Ila 3 (13,0) Iib 14 (60,9) III 6 (26,1)	Ila 2 (8,3) Iib 9 (37,5) III 13 (54,2)	Ila 6 (25,0) Iib 12 (50,0) III 6 (25,0)	0,219
Число пациентов, использующих ПКМ, n (%)	9 (34,6)	10 (40,0)	15 (65,2)	11 (45,8)	8 (33,3)	0,169
Опыт ААТ до включения в исследование, n (%)	ДГ 1 (3,8) АМ 2 (7,7) С 2 (7,7) Без ААТ 21 (80,8)	ЛГ 5 (20,0) АМ 3 (12,0) С 2 (8,0) Без ААТ 15 (60)	ЛГ 1 (4,3) П 1 (4,3) АМ 2 (8,7) С 1 (4,3) Без ААТ 18 (78,3)	ЛГ 17 (70,8) П 12 (50,0) АМ 13 (54,2) С 11 (45,8) ДГ 11 (45,8)	ЛГ 15 (62,5) П 10 (41,7) АМ 8 (33,3) С 6 (25,0) ДГ 9 (37,5%)	значимость различий между группами ААТ 0,261
ААТ в «слепом» периоде после КИ ЛВ, n (%)	–	–	–	ЛГ 2 (8,3) П 2 (8,3) ДГ 1 (4,2) ББ 3 (12,5) АМ 8 (33,3) С 2 (8,3) Без ААТ 6 (25,0)	ЛГ 6 (25,0) П 2 (8,3) ДГ 3 (12,5) ББ 1 (4,2) АМ 9 (37,5) Без ААТ 3 (12,5)	0,195

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное.

ААТ – антиаритмическая терапия, ИМТ – индекса массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГБ – гипертоническая болезнь, ЛП – левое предсердие, ФП – фибрилляция предсердий, ПКМ – портативный кардиомодуль, ЛГ – лапаконитина гидробромид, П – пропafenон, ДГ – диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид, АМ – амиодарон, С – соталол, ББ – бета-адреноблокатор, КИ ЛВ – катетерная изоляция легочных вен, РЧА – радиочастотная абляция, КБИ – криобаллонная изоляция легочных вен.

Table 2. Treatment results in groups with each class Ic antiarrhythmic drug

Таблица 2. Результаты терапии в группах с различными ААП IC класса.

Параметр	Группа ЛГ (n=26)	Группа П (n=25)	Группа ДГ (n=23)	p
Рецидив ФП в течение 6 мес, n (%)	13 (50,0)	11 (44,0)	13 (56,5)	0,687
Побочные эффекты, требующие отмены ААП, n (%)	2 (7,7)	3 (12,0)	3 (13,0)	0,801
Частота рецидивов ФП в течение 6 мес + частота побочных эффектов, требующих отмены ААП, n (%)	15 (57,7)	14 (56,0)	16 (69,5)	0,581
Эффективность через 12 мес, n (%)	11 (42,0)	11 (44,0)	6 (26,0)	0,373

ААП – антиаритмический препарат, ФП – фибрилляция предсердий, ЛГ – лапаконитина гидробромид, П – пропafenон, ДГ – диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид,

значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрических методов: критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, критерия  $\chi^2$ . Вероятность  $p < 0,05$  считали достаточной для вывода о значимости различий между вариационными рядами. Различия в отсутствии рецидивов ФП оценивали по методу Каплана-Мейера. Риск оценивали с помощью расчета отношения шансов и величины относительного риска.

## Результаты

В течение 6 мес наблюдения различие в частоте рецидивов ФП, а также частоте возникновения побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, между группами было статистически незначимым (табл. 2). В большинстве случаев побочные эффекты были представлены головокружением, слабостью, диплопией, покраснением лица. Проаритмический эффект (появление новой аритмии – ранее незаре-

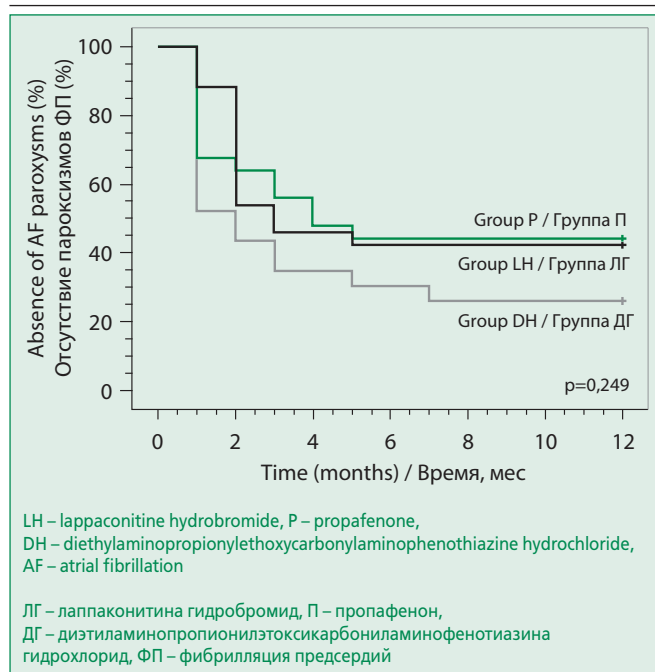


Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Freedom from AF recurrence in LH, P and DH groups in 12-months follow-up (Log-rank test)

Рисунок 1. Свобода от рецидивов ФП в группах ЛГ, П и ДГ в течение 12 мес от начала терапии (кривые Каплана-Майера, статистический критерий Лог-ранг).

гистрированного атипичного трепетания предсердий) был отмечен у 2 пациентов на фоне приема ДГ (8,7% от числа пациентов, принимавших препарат). Различия по частоте достижения комбинированной конечной точки (рецидив ФП и развитие побочных эффектов, требующих отмены ААП) между группами было незначимым. Расхождение кривых свободы от рецидивов ФП в группах ЛГ, П и ДГ также было незначимым ( $p=0,249$ , рис. 1).

Эффективность КИ ЛВ была выше, чем ААТ IC класса: 77% против 39% с учетом отмены ААТ из-за побочных эффектов ( $p<0,001$ ). При этом значимых различий в эффективности РЧА и КБИ не выявлено (табл. 3).

В течение последующих 6 мес наблюдения (то есть через 12 мес от момента начала оценки эффективности) из 29 пациентов, принимавших ААТ, лишь у одного

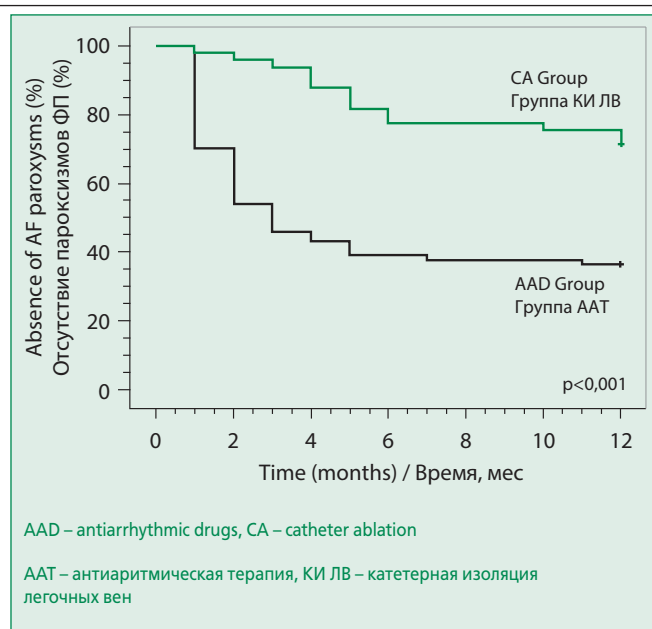


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Freedom from AF recurrence in AAD treatment and CA groups in 12-months follow-up (Log-rank test)

Рисунок 2. Свобода от рецидивов ФП в группах ААТ и КИ ЛВ в течение 12 мес от начала терапии, в группах КИ ЛВ в течение 12 мес от окончания слепого периода (кривые Каплана-Майера, статистический критерий Лог-ранг)

больного (3,4%) из группы ДГ наблюдался рецидив ФП. У всех больных в группах ЛГ и П сохранялся синусовый ритм (табл. 2). Суммарная эффективность ААП через 12 мес составила 38%. случаев отмены препаратов из-за новых побочных эффектов не наблюдалось.

В группе РЧА в эти же сроки новых рецидивов ФП не отмечено, однако в группе КБИ такие случаи документированы у 4 пациентов. Таким образом, суммарная частота рецидивирования ФП в группе КИ составила 10,8%. Тем не менее, через 12 мес наблюдения эффективность КИ составила 69% и по-прежнему была значимо выше, чем в группе ААТ ( $p<0,001$ , табл. 4, рис. 2). Использование КИ ЛВ позволило снизить вероятность рецидива ФП в 4,2 раза [отношение шансов 4,2; 95% доверительный интервал 1,9-9,2;  $p<0,001$ ] по сравнению с ААТ.

Table 3. Comparison of AF recurrence frequencies in 6 and 12 months follow-up in RFA and cryoablation groups  
Таблица 3. Сравнение частоты рецидивов ФП в течение 6 и 12 мес в группах РЧА и КБИ

Параметр	Группа РЧА (n=24)	Группа КБИ (n=24)	p
Рецидив ФП в течение 6 мес, n (%)	7 (29,0)	4 (16,7)	0,247
Рецидив ФП в течение 12 мес, n (%)	7 (29,0)	8 (33,0)	0,756

ФП – фибрилляция предсердий, РЧА – радиочастотная абляция, КБИ – криобалонная изоляция легочных вен.

Table 4. Comparison of AADs` and CA`s treatment efficacy

Таблица 4. Сравнение эффективности терапии в группах ААТ и КИ ЛВ

Параметр	Группа ААТ (n=74)	Группа КИ ЛВ (n=48)	p
Эффективность через 6 мес, n (%)	29 (39)	37 (77)	<0,001
Эффективность через 12 мес, n (%)	28 (38)	33 (69)	<0,001

ААТ – антиаритмическая терапия, КИ ЛВ – катетерная изоляция легочных вен

## Обсуждение

ААП являются доступным методом контроля ритма у больных с ФП [4, 5]. Эффективность, которую продемонстрировали ААП IC класса в нашем исследовании, в целом сопоставима с результатами, полученными другими авторами в 1990-х – начале 2000-х гг. Вместе с тем нельзя не отметить, что на полученные результаты влияют методы и критерии оценки эффективности ААТ, сроки наблюдения за больными, исходные характеристики пациентов. Так в работах Е.М. Antman и соавт. [19], С.Р. Sharon [20] и S.H. Lee и соавт. [21] эффективность П в лечении пациентов с пароксизмами ФП составила 30-39% при использовании дополнительных методов контроля в виде различных вариантов амбулаторных регистраторов ЭКГ [19-21]. В нашем исследовании у части пациентов дополнительно к стандартным методам наблюдения использован ПКМ. Однако анализ, опубликованный нами ранее, продемонстрировал, что хотя подобный метод контроля и приводил к значимому снижению частоты вызовов СМП и частоты госпитализаций, но эффективность лечения оказалась сопоставимой в группах ПКМ и традиционного наблюдения [18]. В целом, мы расцениваем наши критерии эффективности терапии как достаточно строгие: хотя рецидивом ФП считался лишь пароксизм, зарегистрированный на ЭКГ, тем не менее любая устойчивая ФП в нашем исследовании являлась конечной точкой и свидетельствовала о неэффективности ААП. В клинической практике, учитывая трудности в достижении стойкого синусового ритма, даже существенное урежение и укорочение приступов (уменьшение так называемого, бремени или нагрузки ФП) или облегчение их переносимости может быть отнесено к успеху терапии [10, 22-24]. При сравнении результатов различных исследований необходимо также сопоставлять исходную частоту пароксизмов с выбранным сроком наблюдения, учитывая возможную спонтанную вариабельность частоты рецидивирования ФП. Так в работу S.H. Lee и соавт. [21] включались пациенты с пароксизмами ФП, возникающими не реже 1 раз в неделю. При этом П оказался эффективен в 38% случаев, тогда как исследования, базирующиеся на оценке удержания синусового ритма после медикаментозной или электрической кардиоверсии в сроки 6-9 мес, часто не учитывающие исходную частоту рецидивирования ФП, традиционно демонстрируют большую

эффективность: 45-60% [6-8]. В таких ситуациях не редким критерием сравнения эффективности ААП являются такие показатели как «период удержания синусового ритма» [20] или «среднее время до первого приступа» [9], на которые достаточно трудно ориентироваться при попытке использования результатов исследований в практической деятельности.

Важнейшей особенностью нашего исследования явилось строгое исключение структурной патологии сердца. Как это ни парадоксально, именно у больных без структурной патологии сердца, целевой когорты для ААП IC класса, их эффективность и безопасность изучены недостаточно. В большинство исследований по применению ААП IC класса при ФП включались пациенты, страдающие ИБС или другой структурной патологией сердца. Так в исследованиях Е.М. Antman и соавт. [19] и С.Р. Sharon [20] часть больных страдала ИБС, хронической сердечной недостаточностью, пороками сердца, в исследовании S.H. Lee и соавт. [21] – ИБС и кардиомиопатиями. В исследовании ПРОМЕТЕЙ в группе П у 15% пациентов была диагностирована ИБС, у 16% – дилатационная кардиомиопатия. В исследовании С.Ф. Соколова и соавт. [9] часть больных имела ИБС, пороки сердца. Основной опасностью при применении ААП IC класса у больных со структурной патологией сердца является риск развития желудочковых аритмий. В работах С.Ф. Соколова и соавт. [9], S.H. Lee и соавт. [21] и ПРОМЕТЕЙ [6] значимых проаритмических эффектов ААП IC класса зарегистрировано не было, однако S.C. Reimold и соавт. [20] и Е.М. Antman и соавт. [19] доложили о единичных эпизодах устойчивой желудочковой тахикардии на фоне терапии П. Наше исследование демонстрирует, что исключение структурной патологии сердца позволяет безопасно применять ААП IC: в течение 12 мес наблюдения мы не выявили желудочковых аритмий, а два случая предсердных аритмий были представлены атипичным ТП, вероятно, обусловленным трансформацией ФП на фоне приема Э.

Второй особенностью представленной работы является прямое сравнение трех ААП IC класса. Как правило, в большинстве из опубликованных ранее исследований один из ААП IC класса сравнивали с амиодароном в виде моно [6-9] или комбинированной терапии [10]. В настоящее время при ФП у больных без структурной патологии сердца амиодарон занимает

несколько иную нишу и рекомендован в случае неэффективности ААП IC класса или соталолола при отказе от проведения КИ ЛВ [4, 5]. Прямое сравнение эффективности ЛГ и ДГ проведено во второй фазе частично-рандомизированного исследования С.Ф. Соколова и соавт. [9]. Проводилось сравнение эффективности ЛГ и ДГ у пациентов с симптомной ФП с частотой рецидивирования пароксизмов не менее 1 раза в неделю либо более редкими пароксизмами при их затяжном характере ( $>24$  ч). В данном исследовании ЛГ продемонстрировал очень высокую эффективность (90,9%) по сравнению с ДГ (42,1%). В нашем исследовании эффективность обоих препаратов была существенно ниже, и различия в пользу ЛГ были незначимыми (42% против 26%). Вероятно, это связано с различным периодом наблюдения за пациентами: 3 мес в исследовании С.Ф. Соколова и соавт. и 12 мес в нашем исследовании. Мы не выявили ААП IC, имеющий явные преимущества с точки зрения эффективности и безопасности. Возможно, это связано с ограниченностью выборки пациентов в нашем исследовании. Можно предположить, что при увеличении мощности исследования разница в эффективности ДГ по сравнению с ЛГ и П может получить статистическую значимость. В большинстве ранее опубликованных исследований группы того или иного ААП IC класса включали от 15 [22] до 64 [8] пациентов, чаще около 50 больных [20]. Исключением могут являться работы Е.М. Antman и соавт. [19], F. Bellandi и соавт. [7] и исследование ПРОМЕТЕЙ [6], где группы пациентов, принимавших П составляли 109, 102 и 218, соответственно. Возможно, проведение более крупных сравнительных исследований ААП IC класса с четким исключением структурной патологии сердца позволит выявить «золотой стандарт» для начала ААТ.

Еще одной особенностью нашего исследования явилось сравнение эффективности ААП со стандартом эффективности, которым в данном случае выступила КИ ЛВ. В нашем исследовании все пациенты из группы КИ ЛВ имели предшествовавший опыт приема ААП (не только ААП IC класса) в отличие от группы ААТ, где ААП до включения в исследование назначалась 27% пациентам. Группы ААТ и КИ ЛВ расценивались нами как сопоставимые в связи с тем, что в настоящее время отсутствуют данные о влиянии предшествовавшей ААТ на эффективность КИ ЛВ. Однако необходимо учитывать результаты исследования MANTRA-PAF [25], согласно которым эффективность РЧА в группе отсроченной изоляции ЛВ оказалась ниже, чем в группе РЧА как терапии первой линии. Тем не менее, в нашем исследовании эффективность КИ ЛВ оказалась значимо выше эффективности ААТ, несмотря на несколько большую длительность анамнеза ФП в группах КИ ЛВ. Впрочем, необходимо отметить, что различия по дли-

тельности анамнеза ФП наблюдались лишь между группами РЧА/КБИ и ЛГ, группы П и ДЭ по длительности анамнеза ФП были сопоставимы с группами КИ ЛВ.

Большинство крупных исследований по сравнению эффективности ААП и КИ ЛВ продемонстрировало более высокую эффективность последней. Причем в ряде сравнений использовался весь спектр доступных ААП, включая амиодарон. Так в многоцентровом рандомизированном исследовании CABANA (Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) доля пациентов с отсутствием рецидивов ФП через 12 мес в группе КИ ЛВ составила 62%, что было значимо больше, чем в группе ААТ, в которой положительный эффект достигнут только в 40% случаев [16,23]. По данным исследования APAF (Radiofrequency Catheter Ablation and Antiarrhythmic Drug Therapy) доля пациентов с отсутствием рецидивов ФП через 12 мес в группе ААТ и в группе РЧА составили 32% и 88% [15]. В недавно опубликованном рандомизированном исследовании J.G. Andrade и соавт. [26] сопоставлялись результаты ААТ (флекаинид, пропafenон, соталол, дронедазон) и КБИ. За 36 мес наблюдения с помощью имплантированных петлевых рекордеров пароксизмы предсердной тахикардии были зарегистрированы у 56,5% пациентов в группе КБИ и у 77,2% в группе ААТ. Схожие результаты получены и в отечественных исследованиях по сравнению эффективности РЧА и ААТ [27, 28]. Так в работе А.А. Симонян и соавт., включавшей 92 пациента, увеличение бремени ФП на 30% и более, по данным имплантированного кардиомонитора, на фоне терапии ААП IC, II и III классов (пропafenон, соталол, бета-адреноблокаторы или амиодарон) в течение 24 мес наблюдалось у 58,7%, тогда как в группе РЧА – лишь у 21,7% [28]. Обращает на себя внимание, что в данной работе использован весь спектр ААП, а также иной критерий оценки эффективности лечения по сравнению с нашим исследованием. В исследовании С.И. Селюцкого и соавт. [27], проводилось сравнение результатов медикаментозной терапии и РЧА у больных с пароксизмальной и персистирующей формой ФП у 130 больных, преимущественно со структурной патологией сердца, хронической сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса левого желудочка менее 50%. Через 12 мес наблюдения устойчивый синусовый ритм регистрировался у 75% пациентов в группе РЧА и у 40% больных в группе медикаментозной терапии. Вместе с тем, в группе консервативной терапии основной акцент сделан на лечение хронической сердечной недостаточности, а ААП IC или III класса получали лишь 23% пациентов.

В целом, результаты как российских, так и зарубежных исследований свидетельствуют в пользу КИ ЛВ. Именно поэтому в настоящее время у больных с

пароксизмальной ФП, особенно при отсутствии структурной патологии сердца, КИ ЛВ можно считать неким стандартом эффективного лечения, и оценка результатов ААТ в профилактике рецидивов данной аритмии должна проводится с учетом возможностей интервенционного подхода. Полученные нами результаты сопоставимы с ранее опубликованными данными: КИ ЛВ почти в 2 раза чаще приводила к достижению эффекта по сравнению с ААТ. Необходимо подчеркнуть, что при более длительном наблюдении эффективность КИ ЛВ, как, впрочем, и ААП, снижается: в исследовании RAAFT-2 [14] эффективность ААТ (пропафенон, флекаинид, соталол, дофетилид, амиодарон) и РЧА через 24 мес от окончания слепого периода составила 27,9% и 45,5%, соответственно; в исследовании APAF через 4 года – 12,1% и 72,7% соответственно [15]. Дальнейшее снижение эффективности обоих методов при пятилетнем наблюдении лечения продемонстрировано и исследовании CABANA [23].

В нашем исследовании не выявлено преимуществ какой-либо методики КИ ЛВ, что соответствует данным других авторов. В исследовании Ю.Л. Шевченко и соавт. [29] через 1 год рецидивы ФП отсутствовали у 66% в группе РЧА и в 67% в группе КБИ ЛВ. В исследовании CIRCA-DOSE [30] при помощи имплантированных кардиомониторов сравнивалась частота регистрации не только пароксизмов ФП, но и любых предсердных тахикардий у пациентов после РЧА и 2 методик КБИ (4- и 2-минутной): доля пациентов, у которых отсутствовали пароксизмы любых предсердных тахикардий через 12 мес составила 53,9%, 52,2%

и 51,7%, а симптомных предсердных тахикардий – 79,1%, 78,2% и 73,3%, соответственно.

### Ограничения исследования

К ограничениям нашей работы, помимо указанного выше нерандомизированного характера исследования и небольшого числа больных в группах, можно отнести отсутствие применения комбинированной ААТ.

### Заключение

Начиная подбор терапии ААП IC класса у больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии, несмотря на приемлемую безопасность, необходимо учитывать, что вне зависимости от первично назначенного препарата в течение 1 года профилактики рецидивов удается достичь менее, чем у половины пациентов. Необходимо проведение более крупных исследований для выявления ААП, наиболее оптимального для начала терапии у пациентов с пароксизмальной формой ФП. КИ ЛВ, демонстрирующая значимо более высокую эффективность, в этой группе пациентов может рассматриваться как метод первого выбора, либо быть рекомендована при неэффективности одного ААП IC класса.

**Отношения и Деятельность.** Нет. Исследование проведено при поддержке Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

**Relationships and Activities.** None. The study was performed with the support of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

## References / Литература

- Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4-20. DOI:10.1161/CIRCRESA-120.316340.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* 2001;285(18):2370-5. DOI:10.1001/jama.285.18.2370.
- AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(1):20-9. DOI:10.1016/s0735-1097(03)00559-x.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) [Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал.* 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur. Heart J.* 2020;42(40):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Fomina IG, Tarzimanova AI, Vertluzhskiy AV. Propafenone in restoring and maintaining sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. *Consilium Medicum.* 2006;8(11):82-5 (In Russ.) [Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: новые результаты исследования "ПРОМЕТЕЙ". *Consilium Medicum.* 2006;8(11):82-5].
- Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2001;88(6):640-5. DOI:10.1016/s0002-9149(01)01806-9.
- Kochiadakis GE, Marketou ME, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone, sotalol, or propafenone in atrial fibrillation: which is preferred to maintain normal sinus rhythm? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(11):1883-7. DOI:10.1111/j.1540-8159.2000.tb07044.x.
- Sokolov SF, Bomonina EV. Comparative efficacy and safety of allapinine, ethacizin and amiodarone: choice of optimal antiarrhythmic therapy for rhythm control in case of paroxysmal atrial fibrillation. *Kardiologiya.* 2015;3(6):65-75. (In Russ.) [Соколов С.А., Бомонина Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амиодарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии. *Кардиология.* 2015;3(6):65-75].
- Pavlov EG, Chapurnykh AV, Solov'ev OV. Ethacizin in combined therapy of recurrent atrial fibrillation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2010;3(1):64-70 (In Russ.) [Павлов Е.Г., Чапурных А.В., Соловьев О.В. Применение этацизина в комбинированной терапии рецидивирующей фибрилляции предсердий. *Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия.* 2010;3(1):64-70].
- Sychev OS, Romanova EN, Sribnaya OV. Results of a clinical study "Evaluation of the efficacy and safety of etacizin in patients with rhythm disorders without pronounced organic heart pathology". *Arrhythmology.* 2016;3(19):3-10 (In Russ.) [Сычев О.С., Романова Е.Н., Срибная О.В. Результаты клинического исследования "Оценка эффективности и безопасности препарата этацизина у больных с нарушениями ритма без выраженной органической патологии сердца". *Аритмология.* 2016;3(19):3-10].
- Lozynsky LG, Zamotaev IP, Kerimova RE, Rakova NA. Results of ethacizin treatment of paroxysmal form atrial fibrillation. *Kardiologiya.* 1989;29(7):37-40 (In Russ.) [Лозинский Л.Г., Замотаев И.П., Керимова Р.Е., Ракова Н.А. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином. *Кардиология.* 1989;29(7):37-40].
- Abdalla A, Mazur NA, Iavorskaya NV, et al. Efficacy of antiarrhythmics combinations in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation. *Ter Arkhiv.* 1992;64(4):51-4 (In Russ.) [Абдалла А, Мазур Н.А., Яворская Н.В. и др. Эффективность комбинаций антиаритмических препаратов у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии. *Терапевтический Архив.* 1992;64(4):51-4].
- Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al.; RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA.* 2014;311(7):692-700. DOI:10.1001/jama.2014.467.

15. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(6):808-14. DOI:10.1161/CIRCEP.111.966408.
16. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al, CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1261-74. DOI:10.1001/jama.2019.0693.
17. Blomström-Lundqvist C, Gízararson S, Schwieler J, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(11):1059-1068. DOI:10.1001/jama.2019.0335.
18. Khalikova MA, Tsaregorodtsev DA, Beraya MM, et al. Advantages of using a portable cardiac monitor in outpatients with paroxysmal atrial fibrillation. *Cardio-vascular Therapy and Prevention.* 2022;21(6):3225. (In Russ.) [Халикова М.А., Царегородцев Д.А., Берая М.М. и др. Преимущества применения портативного кардиомонитора в амбулаторном наблюдении за пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2022;21(6):3225]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3225.
19. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, et al. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and flutter: a care staged approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(3):698-707. DOI:10.1016/0735-1097(90)90649-a.
20. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1993;71(7):558-63. DOI:10.1016/0002-9149(93)90511-a.
21. Lee SH, Chen SA, Tai CT, et al. Comparisons of oral propafenone and sotalol as an initial treatment in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1997;79(7):905-8. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00025-8.
22. Skibitsky VV, Kudryashov EA, Spiropoulos NA, et al. Propafenone efficacy in paroxysmal atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2004;(6):68-70. (In Russ.) [Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А. и др. Изучение эффективности пропafenона при пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Российский Кардиологический Журнал.* 2004;(6):68-70].
23. Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, et al.; CABANA Investigators and ECG Rhythm Core Lab. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(25):3105-18. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.065.
24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
25. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al.; EARLY-AF Investigators. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med.* 2023;388(2):105-16. DOI:10.1056/NEJMoa2212540.
26. Seliutskii SI, Savina NM, Chapurnykh AV. The effectiveness of radiofrequency ablation and repeated cardioversion in combination with antiarrhythmic drug therapy in maintaining stable sinus rhythm in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Kardiologiya.* 2020;60(8):90-97 (In Russ.) [Селюцкий С.И., Савина Н.М., Чапурных А.В. Оценка эффективности радиочастотной абляции и повторной кардиоверсии в сочетании с антиаритмической терапией в поддержании устойчивого синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2020;60(8):90-97]. DOI:10.18087/cardio.2020.8.n916.
27. Simonyan AA, Kolesnikov VN, Vilenskiy LI, et al. Progression of atrial fibrillation after catheter ablation procedure and antiarrhythmic drug therapy in patients with paroxysmal AF. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2016;20(3):72-81 (In Russ.) [Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., и др. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной абляции и антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: рандомизированное контролируемое исследование. *Патология Кровообращения и Кардиохирургия.* 2016;20(3):72-81]. DOI:10.21688/1681-3472-2016-3-72-81.
28. Shevchenko YuL, Bashilov SA, Sveshnikov AV, et al. Pulmonary vein isolation, using radiofrequency ablation (CLOSE-Protocol) and cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Bulletin of Pirogov National medical and Surgical Center.* 2019;14(3):13-21 (In Russ.) [Шевченко Ю.Л., Башилов С.А., Свешников А.В., и др. Изоляция легочных вен с использованием катетерной радиочастотной (close-протокол) и криобаллонной абляции у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Вестник Национального Медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2019;14(3):13-21]. DOI:10.25881/BPNMSC.2019.53.39.002.
29. Andrade JG, Deyell MW, Verma A, et al. The Cryoballoon vs Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation (CIRCA-DOSE) Study Results in Context. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;9(1):34-9. DOI:10.15420/aer.2019.13.
30. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, et al.; MANTRA-PAF Investigators. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart.* 2017;103(5):368-76. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309781.

Сведения об Авторах/About the Authors:

**Царегородцев Дмитрий Александрович**

[Dmitriy A. Tsaregorodtsev]

eLibrary SPIN 2840-5301, ORCID 0000-0002-6049-7819

**Халикова Манижа Абдухалиловна**

[Manizha A. Khalikova]

eLibrary SPIN 1023-7061, ORCID 0000-0002-8324-6211

**Васюков Сергей Сергеевич** [Sergey S. Vasyukov]

eLibrary SPIN 7769-9454, ORCID 0000-0002-7322-1168

**Берая Мака Мурмановна** [Maka M. Beraya]

eLibrary SPIN 4124-3813, ORCID 0000-0002-1556-5560

**Седов Алексей Всеволодович** [Alexey V. Sedov]

eLibrary SPIN 6717-4097, ORCID 0000-0003-4722-8136

# Антитромботическая терапия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после катетерного лечения

Эшматов О.Р.\*, Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Арчаков Е.А., Кистенева И.В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность антитромботической терапии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) в течение 36 мес после интервенционного лечения.

**Материал и методы.** В наблюдательное исследование включены 592 пациента (283 мужчины), которым было проведено катетерное лечение ФП, в возрасте от 26 до 86 лет (медиана возраста составила 61,0 [55;67]) с пароксизмальной формой ФП, пролеченных в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра с 01.01.2017 г. по 31.12.2019 г. Все пациенты были разделены на 2 группы: первую составили больные с эффективной аблацией ФП, вторую – с неэффективной. В ходе наблюдения через 12, 24 и 36 мес учитывались жалобы пациентов, документированные рецидивы ФП, приверженность назначенному лечению, неблагоприятные клинические события.

**Результаты.** У больных с пароксизмальной формой ФП эффективность проведенного катетерного лечения составила 73,1% через 12 мес наблюдения, 69,3% – через 24 месяца, 71,6% - через 36 месяцев. Анализ полученных в ходе нашего исследования данных, показал, что за период наблюдения 36 месяцев частота возникновения инсультов по ишемическому типу на фоне приема антикоагулянтной терапии и эффективного катетерного лечения пароксизмальной ФП статистически значительно меньше, чем у больных с неэффективной аблацией (0,3% (n=1) и 3,7% (n=4) соответственно), даже несмотря на тот факт, что не все пациенты из первой группы получали назначенное медикаментозное лечение.

**Заключение.** Применение антикоагулянтной терапии у пациентов с пароксизмальной ФП после интервенционного лечения является безопасным, так как инвазивная стратегия в сочетании с антикоагулянтной терапией не увеличивает риск возникновения больших и малых кровотечений. В случае эффективного вмешательства позволяет статистически значительно снизить риск развития ишемического инсульта и практически полностью исключить вероятность возникновения других тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, катетерная абляция, сердечно-сосудистые события.



**Для цитирования:** Эшматов О.Р., Хлынин М.С., Баталов Р.Е., Арчаков Е.А., Кистенева И.В. Антитромботическая терапия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после катетерного лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):160-166. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-07. EDN YIPUDY

## Antithrombotic Therapy in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation after Catheter Treatment

Eshmatov O.R.\*, Khlynin M.S., Batalov R.E., Archakov E.A., Kisteneva I.V.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**Aim.** To study the efficacy and safety of antithrombotic therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) after catheter treatment during 36 months of follow-up.

**Material and methods.** The retrospective observational study included 592 patients (283 men) who underwent catheter treatment of AF, aged 26 to 86 years (median age was 61.0 [55; 67]) with paroxysmal AF, treated in cardiac arrhythmias department of the Institute of Cardiology of Tomsk National Research Medical Center from 01.01.2017 to 31.12.2019. All patients were retrospectively divided into 2 groups: the first group consisted of patients with effective AF ablation, the second - with ineffective AF ablation. During follow-up after 12, 24 and 36 months, patients' complaints, documented arrhythmia recurrences, adherence to the prescribed treatment, and adverse clinical events were taken into account.

**Results.** In patients with paroxysmal AF, the effectiveness of catheter treatment was 73.1% after 12 months of follow-up, 69.3% – after 24 months, 71.6% – after 36 months. The analysis of our data showed that during the follow-up period of 36 months, the incidence of ischemic stroke against the background of anticoagulant therapy and effective catheter treatment of paroxysmal AF was significantly lower than in patients with unsuccessful ablation (0.3% (n=1) and 3.7% (n=4), respectively), even despite the fact that not all patients from the first group received prescribed medication.

**Conclusion.** The use of anticoagulant therapy in patients with paroxysmal AF after interventional treatment is safe, since the invasive strategy in combination with anticoagulant therapy does not increase the risk of major and minor bleeding, and in the case of effective intervention allows statistically significantly reduce the risk of ischemic stroke and almost completely eliminate the likelihood of other thromboembolic complications.

**Key words:** atrial fibrillation, catheter ablation, cardiovascular events.

**For citation:** Eshmatov O.R., Khlynin M.S., Batalov R.E., Archakov E.A., Kisteneva I.V. Antithrombotic Therapy in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation after Catheter Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):160-166. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-07. EDN YIPUDY

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): atabek\_eshmatov@mail.ru

Received/Поступила: 20.02.2023

Review received/Рецензия получена: 07.03.2023

Accepted/Принята в печать: 16.03.2023

## Введение

Ишемический инсульт и системная эмболия являются основными, но потенциально предотвратимыми осложнениями фибрилляции предсердий (ФП), приводящими к тяжелой заболеваемости, инвалидизации и смертности. В связи с этим в настоящее время, согласно современным рекомендациям, назначение анти тромботической терапии (АТТ) с использованием антагонистов витамина К (АВК) или прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), является обязательным для профилактики инсульта при ФП [1, 2]. Катетерная абляция – это многообещающий интервенционный метод лечения ФП с общей эффективностью, варьирующей от 45% до 95% [3, 4]. Возможность прекращения АТТ после успешной процедуры является одним из потенциальных преимуществ абляции ФП. Однако безопасность данной стратегии еще не была продемонстрирована в крупных рандомизированных исследованиях. Согласно двум недавним консенсусным документам экспертов терапию ПОАК после вмешательства необходимо продолжать на неопределенный срок, по крайней мере, у больных с высоким риском тромбоемболических осложнений (ТЭО) [3, 4]. Тем не менее, несмотря на данные рекомендации, продолжение приема ПОАК после однозначно успешной процедуры катетерного лечения ФП по-прежнему вызывает споры, и некоторые крупные медицинские центры по всему миру проводят политику отмены ПОАК даже у пациентов с высоким риском ТЭО (17% из 42 центров по всему миру, опрошенных при недавнем анкетировании) [5].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность АТТ у пациентов с пароксизмальной формой ФП в течение 36 мес после интервенционного лечения.

## Материал и методы

В проспективное исследование включено 592 больных (283 мужчины, 47,8%) возрасте от 26 до 86 лет [медиана возраста 61 (55;67) лет] с пароксизмальной ФП, проходивших лечение в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (ТНИМЦ) с 01.01.2017 г. по 31.12.2019 г. Критерии включения: возраст старше 18 лет, проведенное катетерное лечение пароксизмальной ФП.

Данное одноцентровое когортное наблюдательное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом НИИ Кардиологии ТНИМЦ. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Table 1. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED scores in patients who did not take antithrombotic therapy during hospitalization (n=103)

Таблица 1. Оценка по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED у пациентов, не принимавших АТТ при госпитализации (n=103)

Баллы	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	HAS-BLED
0, n (%)	17 (16,5)	38 (36,9)
1, n (%)	13 (12,6)	43 (41,7)
2, n (%)	24 (23,3)	18 (17,5)
3, n (%)	21 (20,4)	4 (3,9)
4, n (%)	21 (20,4)	0
5, n (%)	4 (3,9)	0
6, n (%)	3 (2,9)	0

При анализе историй болезни проводилась интерпретация жалоб пациентов и анамнеза, далее оценивались результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

На момент госпитализации 103 пациента (17,4%) не получали АТТ, имея различный риск ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED (табл. 1). Ацетилсалициловую кислоту (АСК) принимали 52 (8,7%) больных, варфарин – 127 (21,5%; только у 19 пациентов было достигнуто целевое значение МНО), ПОАК – 310 (52,3%) больных. У всех больных оценивались риски развития ТЭО, кровотечений, симптомов, связанных с ФП по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, EHRA.

Всем больным перед интервенционным лечением была проведена чреспищеводная эхокардиография на аппарате Philips Invisor (Philips, Голландия) для оценки наличия тромботических образований в полостях сердца. Далее в условиях рентгеноперационной всем пациентам были проведены радиочастотная абляция (РЧА) или криобаллонная изоляция (КБИ) легочных вен (ЛВ). КБИ ЛВ выполнена у 51 (8,6%) пациентов, РЧА – у 410 (69,3%), РЧА, дополненная линейными абляциями по задней стенке, крыше левого предсердия и митральному истмусу – у 131 (22,1%) больных. В раннем послеоперационном периоде зарегистрированы следующие осложнения: у 1 (0,2%) больного артериовенозная фистула, у 5 (0,8%) – ложная аневризма бедренной артерии, у 3 (0,5%) – гемоперикард, потребовавший перикардиоцентеза и эвакуации крови, из них в 1 (0,2%) случае потребовалась экстренная кардиохирургическая операция, а в другом – переливание свежезамороженной плазмы.

При выписке пациентам была назначена ААТ и АТТ в соответствии с актуальными рекомендациями [11] (табл. 2).

В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на 2 группы: первую составили боль-

Table 2. Antiarrhythmic and antithrombotic therapy upon admission and discharge of patients from the hospital (n=103)

Таблица 2. Антиаритмическая и АТТ при поступлении и при выписке пациентов из стационара (n=103)

Лекарственные средства	При поступлении	При выписке	p*
Антиаритмическая терапия, n (%)			
ЛГ	12 (2,0)	12 (2,0)	0,999
Амиодарон	141 (23,8)	234 (39,5)	<0,001
Бета-адреноблокаторы	138 (23,3)	32 (5,4)	<0,001
Пропафенон	64 (10,8)	98 (16,6)	0,012
Соталол	133 (22,5)	192 (32,4)	<0,001
ДГ	3 (0,5)	2 (0,3)	0,959
Нет	80 (13,5)	22 (3,7)	<0,001
Антитромботическая терапия, n (%)			
Апиксабан	107 (18,1)	155 (26,2)	0,002
АСК	52 (8,7)	4 (0,7)	<0,001
Варфарин	127 (21,5)	38 (6,4)	0,000
Дабигатран	69 (11,7)	106 (17,9)	0,007
Ривароксабан	135 (22,8)	286 (48,3)	<0,001
Нет	103 (17,4)	3 (0,5)	<0,001
*критерий Кочрена			
АСК – ацетилсалициловая кислота,			
ДГ – диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид,			
ЛГ – лапаконитина гидробромид			

Table 3. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores depending on the effectiveness of catheter treatment

Таблица 3. Оценка по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED в зависимости от эффективности катетерного лечения

Шкала	Эффективная КИ ЛВ	Неэффективная КИ ЛВ	p
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы	2,44 (2,26-2,63)	2,84 (2,54-3,15)	0,036
HAS-BLED, баллы	0,91 (0,81-1,00)	0,96 (0,79-1,13)	0,674
Данные представлены в виде М (95% ДИ)			
КИ ЛВ – катетерные методы изоляции устьев легочных вен			

ные с эффективной аблацией ФП, вторую – с неэффективной. Через 12, 24, 36 мес после выписки из стационара устанавливался контакт с пациентами, очный визит в случае проживания пациента в городе Томск или близлежащих населенных пунктах, при невозможности совершить визит в клинику проводилось телефонное интервьюирование на контрольных точках. В ходе контрольного опроса учитывались жалобы на приступы учащенного неритмичного сердцебиения,

документированный рецидив аритмии, приверженность назначенному лечению, неблагоприятные клинические события в виде ТЭО, кровотечений, а также госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий или по любым другим причинам.

Эффективным интервенционное лечение считалось при отсутствии у пациентов жалоб на приступы аритмичного учащенного сердцебиения и перебоев в работе сердца, а также на всех ЭКГ и протоколах суточного мониторирования ЭКГ, выполненных в течение 36 мес после вмешательства, не было документировано пароксизмов ФП. В случае неэффективности интервенционного лечения выполнялись повторные процедуры РЧА.

Пациенты, которым было проведено повторное интервенционное лечение по поводу рецидива ФП через 12, 24, 36 мес с положительным эффектом, переходили в группу с успешной аблацией, также больные из группы с эффективным катетерным лечением при возникновении пароксизмов ФП попадали в группу с неэффективным лечением.

Конечными точками эффективности определены сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу и другие ТЭО, тромбоз полостей сердца и вен нижних конечностей. Конечными точками безопасности были кровотечения, которые определялись как большие и малые согласно принятой классификации [6].

### Статистический анализ

Обработку и графическое представление данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 (StatSoft, США). Результаты анализа непрерывных величин представлены в виде среднего и стандартной ошибки ( $M \pm SE$ ). Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Для сравнения средних использовали Т-критерий Стьюдента.

Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона для четырехпольных таблиц сопряженности. При наличии малых частот (более 5, но менее 10) использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера. Для анализа изменений в связанных выборках использовали критерий Кочрена. Критический уровень значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

### Результаты

Через 12, 24 и 36 мес установлен контакт с 402 (67,9%) пациентами из 592 включенных в исследование, с остальными пациентами был утерян контакт по разным причинам.

**Table 4. Adverse events in patients with atrial fibrillation during follow-up**

**Таблица 4. Осложнения у пациентов с ФП за время наблюдения**

Осложнение	Эффективная КИ ЛВ			Неэффективная КИ ЛВ		
	n (%)	Диагноз	АТТ	n (%)	Диагноз	АТТ
Через 12 мес, n	294			108		
ОНМК, n (%)	1 (0,03)	ГБ	АСК; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 3	0		
Кровотечение, n (%)	6 (2,0)	Гемартроз коленного сустава	Апиксабан	3 (2,8)	Десневое	Варфарин
		Носовое	Апиксабан		Десневое	Варфарин
		Носовое	Апиксабан		Ректальное	Апиксабан
		Носовое	Дабигатран			
		Десневое	Апиксабан			
		Ректальное	Апиксабан			
Летальный исход, n (%)	0			4 (3,7)	ИБС, ОНМК	Ривароксабан; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 3
					ДКМП	Дабигатран; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 4
					ИБС, ГБ, ОНМК	Дабигатран; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 2
					ИБС, ГБ, ОНМК	Апиксабан; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 4
Через 24 мес, n	276			122		
Кровотечение, n (%)	2 (0,7)	Носовое	Ривароксабан	0		
		Носовое	Дабигатран			
Через 36 мес, n	285			113		
Кровотечение, n (%)	4 (1,4)	Носовое	Варфарин	3 (2,7)	Носовое	Дабигатран
		Носовое	Ривароксабан		Носовое	Ривароксабан
		Носовое	Дабигатран		Десневое	Ривароксабан
		Ректальное	Апиксабан			
Летальный исход, n (%)	0			1 (0,8)	COVID-19	

Пациенты с неэффективным КИ ЛВ имели значимо большую оценку по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc группы с эффективной КИ ЛВ, при оценке по шкале HAS-BLED, группы значимо не различались (табл. 3).

Подгруппа с эффективным интервенционным лечением через 12 мес включала 294 (73,1%) пациента. У 1 (0,03%) пациента диагностировано ОНМК по ишемическому типу, у 6 (2,0%) – кровотечение (табл. 4). В подгруппе с неэффективной аблацией через 12 мес было 108 (26,9%) пациентов. У 4 (3,7%) больных документирован летальный исход, причиной которого послужило ОНМК по ишемическому типу. У 3 (2,8%) пациентов выявлено кровотечение. Повторные РЧА ФП в течение первого года наблюдения проведены у 31 (7,7%) пациента, из них в 11 (10,2%) случаях после вмешательства зарегистрировано носовое кровотечение [варфарин, у 5 (4,6%) при не целевом МНО, у 6 (5,5%) при целевом МНО].

Через 24 мес подгруппа с эффективным катетерным лечением составляла 276 (68,6%) пациентов. ТЭО не зарегистрированы. В 2 (0,7%) случаях выявлены носовые кровотечения (см. табл. 4). В подгруппе с неэффективной аблацией через 24 мес было 122 (30,7%) пациента. Ни у кого из данной подгруппы нежелательных явлений отмечено не было. Повторные РЧА ФП в течение второго года наблюдения проведены в 17 (4,3%) случаях, после повторного вмешательства нежелательные явления не выявляли.

Через 36 мес подгруппа с эффективным интервенционным лечением составляла 285 (70,9%) пациентов. ТЭО не было. В 4 (1,4%) случаях выявлено кровотечение. Подгруппа с неуспешной аблацией включала 113 (28,1%) больных. Зарегистрирован 1 (0,8%) летальный исход, в 3 (2,7%) случаях выявлено кровотечение (см. табл. 4). Повторные РЧА ФП в течение третьего года наблюдения проводились у 9 (2,3%)

**Table 5. Antiarrhythmic and antithrombotic therapy received by patients throughout the entire observation period**  
**Таблица 5. Антиаритмическая и АТТ, получаемая пациентами на протяжении всего периода наблюдения**

Лекарственные средства	Через 12 мес		Через 24 мес		Через 36 мес	
	Группа 1 (n=294)	Группа 2 (n=108)	Группа 1 (n=276)	Группа 2 (n=122)	Группа 1 (n=285)	Группа 2 (n=113)
<b>Антиаритмическая терапия, n (%)</b>						
ЛГ	9 (3,1)	3 (2,8) p=0,882	3 (1,0)	2 (1,9) p=0,505	3 (1,0)	4 (3,8) p=0,068
Амиодарон	90 (30,6)	46 (42,6) p=0,024	41 (13,9)	34 (32,7) p<0,001	43 (14,6)	33 (31,7) p<0,001
Бета-адреноблокаторы	17 (5,8)	5 (4,6) p=0,652	61 (20,7)	14 (13,5) p=0,076	24 (8,4)	10 (33,3) p<0,001
Пропафенон	76 (25,9)	15 (13,9) p=0,011	26 (8,8)	16 (15,4) p=0,083	40 (14,0)	14 (13,5) p=0,049
Соталол	81 (27,6)	36 (33,3) p=0,258	55 (18,7)	33 (31,7) p=0,011	51 (17,3)	34 (32,7) p=0,002
ДГ	12 (4,0)	2 (1,8) p=0,177	12 (4,3)	4 (3,2) p=0,418	31 (10,8)	5 (4,4) p=0,177
Нет	9 (3,1)	1 (0,9) p=0,223	96 (32,7)	1 (0,3) p<0,001	65 (22,1)	14 (13,5) p=0,041
<b>Антитромботическая терапия, n (%)</b>						
Апиксабан	102 (34,7)	26 (24,1) p=0,043	64 (21,8)	30 (28,8) p=0,207	62 (21,1)	25 (24,0) p=0,657
АСК	6 (2,0)	1 (0,9) p=0,449	37 (12,6)	1 (1,0) p<0,001	39 (13,3)	1 (1,0) p<0,001
Варфарин	24 (8,2)	20 (18,5) p=0,003	25 (8,5)	9 (8,7) p=0,957	25 (8,5)	10 (9,6) p=0,812
Дабигатран	54 (18,4)	19 (17,6) p=0,858	21 (7,2)	28 (26,9) p<0,001	21 (7,2)	26 (25,0) p<0,001
Ривароксабан	103 (35,0)	41 (38,0) p=0,544	46 (16,6)	35 (33,7) p<0,001	41 (13,9)	37 (35,6) p<0,001
Нет	5 (1,7)	1 (0,9) p=0,570	101 (34,4)	1 (1,0) p<0,001	106 (36,1)	5 (4,8) p<0,001

АСК – ацетилсалициловая кислота, ДГ – диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид, ЛГ – лапаконитина гидробромид

пациентов, после повторного вмешательства зарегистрированы: в 1 (0,8%) случае острый инфаркт миокарда (прием апиксабана), в 1 (0,8%) – ректальное кровотечение (прием апиксабана) на фоне обострения хронического геморроя и в 1 (0,8%) – десневое кровотечение (прием дабигатрана).

Подробное описание проводимой ААТ и АТТ представлено в табл. 5. На контрольных точка 12, 24, 36 мес некоторые пациенты самостоятельно отказывались от приема АТТ.

## Обсуждение

Повышение риска ТЭО и прогрессирование сердечной недостаточности – основное клиническое значение ФП. К настоящему времени доказано, что ФП ассоциируется с повышением риска развития

ОНМК по ишемическому типу более чем в 5 раз по сравнению с лицами с синусовым ритмом, которое с одинаковой частотой регистрируется у пациентов как с бессимптомным, так и симптомным течением аритмии [7, 8]. В связи с этим антикоагулянтная терапия является первоочередным и обязательным компонентом лечения данных больных вне зависимости от формы ФП и основывается на оценке риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [8, 9]. Стратегия контроля ритма включает в себя антиаритмические препараты, интервенционные и хирургические методы лечения ФП. В нашей работе выбор способа интервенционного лечения зависел от возраста пациента, продолжительности анамнеза аритмии, размера левого предсердия по данным ультразвукового исследования, наличия аблаций в анамнезе. Инвазивная эндокар-

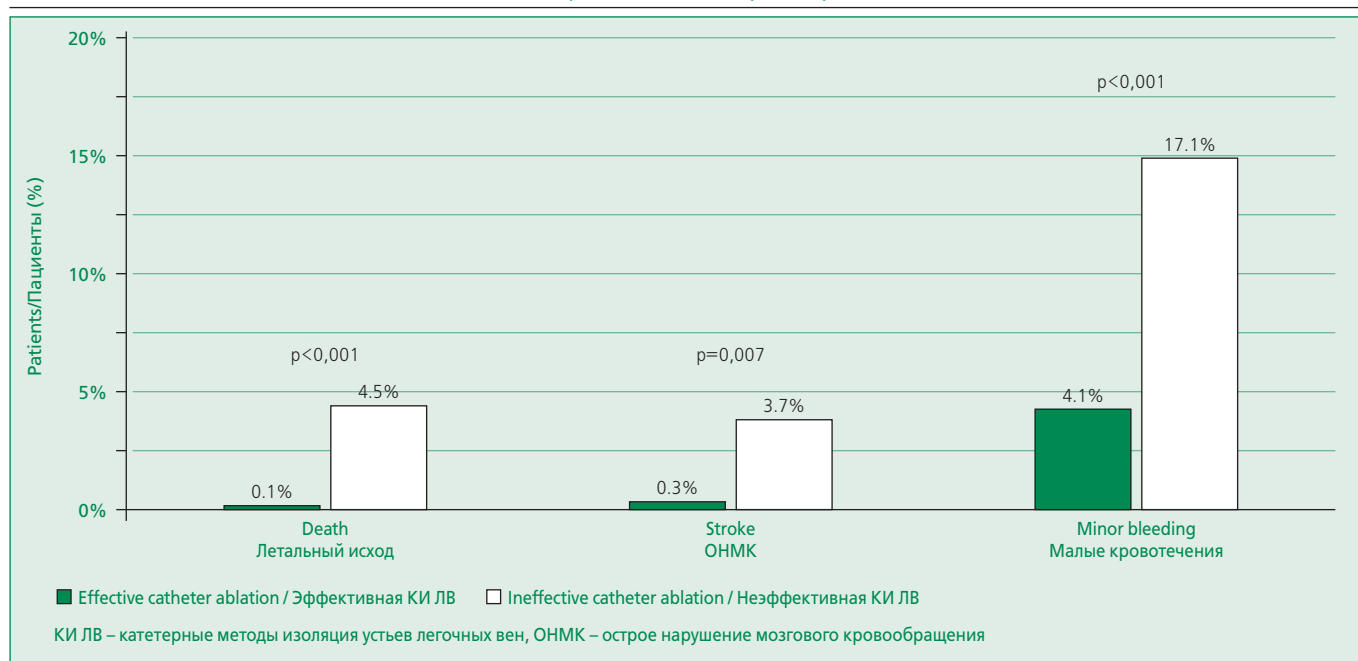


Figure 1. Adverse events in patients with paroxysmal atrial fibrillation after catheter treatment for 36 months of follow-up  
Рисунок 1. Нежелательные явления у больных с пароксизмальной ФП после катетерного лечения за 36 мес наблюдения

диальная тактика является более эффективным методом лечения в плане поддержания синусового ритма и уменьшения симптомов аритмии, улучшения качества жизни, нежели антиаритмическая терапия [10-12].

Радиочастотная изоляция ЛВ избавляет от ФП до 80% пациентов с ее пароксизмальной формой, в связи с чем считается «золотым стандартом» интервенционного лечения данной аритмии [13, 14]. В нашей работе у больных с пароксизмальной ФП эффективность проведенного интервенционного лечения составила 73,1% через 12 мес наблюдения (n=294), 69,3% (n=276) – через 24 мес, 71,6% (n=285) – 36 мес, что в целом соответствует современным литературным данным. При этом повторные процедуры были выполнены 57 (14,1%) пациентам.

Анализ полученных в ходе нашего исследования данных, показал, что за период наблюдения в 36 мес частота возникновения ОНМК по ишемическому типу на фоне приема АТТ и эффективного катетерного лечения пароксизмальной ФП значительно ниже, чем у больных с неуспешной аблацией (0,3% и 3,7% соответственно), даже несмотря на то, что не все пациенты из первой группы получали назначенное медикаментозное лечение. У больных с пароксизмальной формой ФП и успешной аблацией за весь период наблюдения только в 1 случае было диагностировано ОНМК по ишемическому типу на фоне приема АСК. Других ТЭО и летальных исходов не было. При неэффективном интервенционном лечении ОНМК, малые кровотечения, также как и летальные исходы, встречались значительно чаще (см. рис. 1).

Данный факт еще раз свидетельствует о более благоприятном прогнозе стратегии контроля ритма, чем контроля частоты в плане развития инсультов у пациентов с пароксизмальной ФП, даже несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию. Частота возникновения ОНМК в таких клинических исследованиях как RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE составляла от 1,1% до 2,2% в год в зависимости от принимаемого антикоагулянта [15-18]. В нашей работе у пациентов с эффективным катетерным лечением данный показатель составил 0,3% за 3 года наблюдения, что еще раз свидетельствует о необходимости сохранения синусового ритма.

Таким образом, согласно нашим данным, можно сделать вывод, что сохранение синусового ритма с помощью проведения интервенционного лечения пароксизмальной формы ФП дополнительно позволяет существенно снизить риск развития ОНМК по ишемическому типу и других ТЭО, чем только антикоагулянтная терапия, при этом инвазивная стратегия не увеличивает риск возникновения различных кровотечений у данной категории пациентов.

#### Ограничение исследования

Особенности дизайна исследования, ретроспективный характер деления на группы не позволяют в полной мере охватить все потенциально влияющие факторы. Также за период наблюдения часть бессимптомно протекающих пароксизмов ФП могли остаться незарегистрированными с учетом особенностей методов наблюдения пациентов.

## Заключение

Процедура РЧА/КБИ у пациентов с пароксизмальной формой ФП в отдаленном периоде показала эффективность в 71,6%. Применение антикоагулянтной терапии у пациентов с пароксизмальной ФП после интервенционного лечения является безопасным, так как инвазивная стратегия в сочетании с АТТ не увеличивают риск возникновения больших и малых кровотечений. В случае эффективного вмешательства поз-

воляют статистически значимо снизить риск развития ишемического инсульта и практически полностью исключить вероятность возникновения других ТЭО.

**Отношения и Деятельность.** Нет. Исследование проведено при поддержке НИИ Кардиологии ТНМЦ.

**Relationships and Activities.** None. The study was performed with the support of the Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center.

## References / Литература

1. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. 2006;48(4):854-906. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.009.
2. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):546S-92S. DOI:10.1378/chest.08-0678.
3. Natale A, Raviele A, Arentz T, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18(5):560-80. DOI:10.1111/j.1540-8167.2007.00816.x.
4. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2007;4(6):816-61. DOI:10.1016/j.hrthm.2007.04.005.
5. Prystowsky EN, Themistoclakis S, Brachmann J, et al. Anticoagulation issues. In: Natale A, Raviele A, eds. Atrial Fibrillation Ablation: The State of the art based on the Venicechart International Consensus Document. Malden: Blackwell; 2007. P. 41-50.
6. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). Am Heart J. 2012;163(1):13-19.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2011.09.011.
7. Själander S, Holmqvist F, Smith JG, et al. Assessment of use vs discontinuation of oral anticoagulation after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. JAMA Cardiol. 2017;2(2):146-52. DOI:10.1001/jamacardio.2016.4179.
8. Lauritzen DJ, Vodstrup HJ, Christensen TD, et al. Discontinuation of anticoagulants after successful surgical ablation of atrial fibrillation. J Card Surg. 2020;35(9):2216-23. DOI:10.1111/jocs.14719.
9. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Heart Rhythm. 2011;8(1):157-76. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.11.047.
10. Archakov EA, Batalov RE, Usenkov SY, et al. A case of non-invasive topical diagnostics with successful ablation during persistent atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):91-5 (In Russ.) [Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., и др. Случай применения неинвазивной топической диагностики с успешной абляцией при персистирующей фибрилляции предсердий. Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(7):91-5]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-7-91-95.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
12. Revishvili AS, Boytsov SA, Davtyan KV, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. In: Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. M.: MAX Pres; 2017. P. 463-597 (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. В: Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: МАКС Пресс; 2017. С. 463-597].
13. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2(4):349-61. DOI:10.1161/CIRCEP.108.824789.
14. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Circulation. 2000;102(21):2619-28. DOI:10.1161/01.cir.102.21.2619.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
17. Kirgizova MA, Batalov R E, Tatarsky BA, et al. Atrial fibrillation and arterial hypertension: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment. Siberian Medical Journal. 2019;34(3):13-20 (In Russ.) [Киргизова М. А., Баталов Р. Е., Татарский Б. А., Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении. Сибирский Медицинский Журнал. 2019;34(3):13-20]. DOI 10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20.
18. Eshmatov OR, Batalov RE, Archakov EA, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in patients with various forms of atrial fibrillation after interventional treatment. Results of a three-year follow-up. Kardiologia. 2022;62(8):19-26 (In Russ.) [Эшматов О.Р., Баталов Р.Е., Арчаков Е.А., и др. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий после интервенционного лечения. Результаты трехлетнего наблюдения. Кардиология. 2022;62(8):19-26]. DOI:10.18087/cardio.2022.8.n2046.

## Сведения об Авторах/About the Authors

**Эшматов Отабек Рахимжанович** [Otabek R. Eshmatov]  
eLibrary SPIN 2662-8130, ORCID 0000-0003-4075-052X  
**Хлынин Михаил Сергеевич** [Mikhail S. Khlynin]  
eLibrary SPIN 6737-5785, ORCID 0000-0002-9885-5204  
**Баталов Роман Ефимович** [Roman E. Batalov]  
eLibrary SPIN 1371-4429, ORCID 0000-0003-1415-3932

**Арчаков Евгений Александрович** [Evgenii A. Archakov]  
eLibrary SPIN 9724-3013, ORCID 0000-0002-2530-361X  
**Кистенева Ирина Валерьевна** [Irina V. Kisteneva]  
eLibrary SPIN 5910-3070, ORCID 0000-0002-8100-098X

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Оценка качества жизни у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

Жаркова Е.Д.\*, Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Гусейнова Э.Т., Золотарева Н.П.,  
Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. от имени рабочей группы регистра «ПРОФИЛЬ»

Национальный медицинский исследовательский центр терапевтической и профилактической  
медицины, Москва, Россия

**Цель.** Оценить качество жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) исходно и через 12 мес медикаментозной и немедикаментозной вторичной профилактики согласно клиническим рекомендациям (КР).

**Материал и методы.** В исследование было включено 73 пациента (57 мужчин, 16 женщин) с подтвержденной стабильной ИБС, из них 44 пациента описывали клинику стенокардии напряжения I-IV функционального класса. Исследование включало 2 визита: первичное обращение (V0) и повторный визит через 12 мес (V2). На обоих визитах оценивались артериальное давление (АД), уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), качество жизни (КЖ) – определялось у больных стенокардией напряжения с помощью SAQ (Seattle Angina Questionnaire), лекарственная терапия. Также оценивалось соблюдение 5 основных принципов профилактики: (1) здоровый образ жизни (ЗОЖ): отказ от курения, умеренная физическая активность, гипоcholesterиновая и низкоуглеводная диета; (2) нормализация массы тела; (3) оптимальная лекарственная терапия: 4 лекарственных средства согласно КР; (4) достижение целевых значений ХС ЛНП у всей группы <1,8 ммоль/л; (5) достижение целевых уровней АД у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Во время V0 при необходимости корректировалась лекарственная терапия в соответствии с КР. Во время V2 были обследованы 57 пациентов (47 мужчин и 10 женщин). Отклик составил 80,8%.

**Результаты.** Через 12 мес наблюдения по результатам SAQ отмечалось статистически значимое улучшение переносимости физических нагрузок ( $p=0,003$ ), показателя стабильности стенокардии ( $p=0,045$ ) и частоты приступов стенокардии напряжения ( $p=0,003$ ). Через 12 мес наблюдения оптимальную медикаментозную терапию использовали 59% пациентов. ЗОЖ был достигнут у 20,4%, целевой уровень ХС ЛНП – у 44,5% пациентов, а целевое АД – у 74,6%. Достижение всех 5 принципов вторичной профилактики ИБС к визиту через 12 мес наблюдения выявлено только у 7% пациентов ( $n=4$ ), а выполнение 4 принципов профилактики отмечено у четверти пациентов (24,5%,  $n=14$ ).

**Заключение.** При медикаментозной и немедикаментозной вторичной профилактике ИБС у пациентов со стабильной стенокардией напряжения через год наблюдения отмечено статистически значимое повышение показателей КЖ за счет увеличения переносимости физических нагрузок и уменьшения частоты приступов стенокардии. Тем не менее, основные принципы профилактики в полном объеме были выполнены только у 7% больных.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, качество жизни, клинические рекомендации, вторичная профилактика, оптимальная медикаментозная терапия.



**Для цитирования:** Жаркова Е.Д., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Гусейнова Э.Т., Золотарева Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Оценка качества жизни у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):167-172. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-05. EDN BYFEVH

### Secondary Prevention and Quality of Life of Patients with Stable Coronary Heart Disease

Zharkova E.D.\*, Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Huseynova E.T., Zolotareva N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M.  
on behalf of the working group of the register "PROFILE"  
National Medical Research Center for Therapeutic and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Aim.** To assess the quality of life of patients with stable coronary heart disease (CHD) initially and 12 months after drug and non-drug secondary prophylaxis according to clinical guidelines.

**Material and methods.** 73 patients (57 men, 16 women) with confirmed stable coronary artery disease were included in the study, of which 44 patients described a clinic for angina pectoris of functional class I-IV. The study included 2 patient visits: an initial treatment visit (V0) and a repeat visit after 12 months (V2). At both visits, blood pressure (BP), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), quality of life (QL) were assessed using SAQ (Seattle Angina Questionnaire), drug therapy. Compliance with 5 basic principles of prevention was also assessed, which included: (1) healthy lifestyle (healthy lifestyle) (rejection of bad habits (smoking), moderate physical activity, lowcholesterol and low-carb diet); (2) normalization of body weight; (3) optimal drug therapy (the frequency of taking medications was evaluated using the original questionnaire); (4) achievement of target values of LDL-c in the entire group; (5) blood pressure in hypertensive patients. During V0, if necessary, drug therapy was adjusted in accordance with clinical recommendations. During V2, 57 patients (47 men and 10 women) were examined. The response was 80.8%.

**Results.** After 12 months of follow-up, a statistically significant improvement in exercise tolerance ( $p=0.003$ ), angina stability index ( $p=0.045$ ) and the frequency of stress angina attacks ( $p=0.003$ ) was noted when assessing the median of QL indicators. After 12 months of follow-up, 59% of patients used optimal drug therapy, including 4 drugs according to clinical guidelines. A healthy lifestyle (regular physical activity and smoking cessation) was achieved in 20.4% after 12 months of follow-up, the target level of LDL-c  $< 1.8$  mmol/L was achieved in 44.5% of patients, and the target blood pressure was achieved in 74.6%. The achievement of all 5 principles of secondary prevention of coronary heart disease according to the results of the work carried out by the visit after 12 months of follow-up was revealed only in 7% of patients (4 patients), and the implementation of 4 principles of prevention was noted in a quarter of patients from the group (24.5%,  $n=14$ ).

**Conclusions.** With drug and non-drug secondary prevention of coronary heart disease in patients with stable CHD after a year of follow-up, a statistically significant increase in QL indicators was noted due to increased exercise tolerance and a decrease in the frequency of angina attacks. Nevertheless, the basic principles of prevention were fully implemented only in 7% of patients.

**Keywords:** stable coronary heart disease, quality of life, clinical recommendations, secondary prevention, optimal drug therapy

**For citation:** Zharkova E.D., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Huseynova E.T., Zolotareva N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. Secondary Prevention and Quality of Life of Patients with Stable Coronary Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):167-172. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-05. EDN BYFEVH

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): katiezharkova@yandex.ru

Received/Поступила: 28.03.2023

Review received/Рецензия получена: 27.04.2023

Accepted/Принята в печать: 28.04.2023

## Введение

Качество жизни (КЖ) – интегральная характеристика физического, психологического и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [1].

Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), проводимое в недостаточном объеме, ухудшает течение заболевания, приводит к развитию осложнений. Основными целями лечения ИБС являются улучшение прогноза заболевания и повышение КЖ пациентов. Для определения оценки КЖ чаще всего используются опросники. В амбулаторной практике понятие КЖ применяется для определения эффективности проводимого лечения и реабилитации, при медицинском аудите, при оценке трудоспособности пациента, возможности участия пациента в клинических испытаниях.

Наиболее популярными опросниками по оценке КЖ являются: Seattle Angina Questionnaire (SAQ), Angina Pectoris Quality of Life Questionnaire-0, Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey (MOS SF-36), более короткие версии SF-36 – опросники SF-12 и SF-8, Европейский опросник КЖ European Quality of Life Questionnaire [2,3]. Для каждой клинической формы ИБС рекомендовано использование различных опросников [4,5]. Для пациентов со стабильной стенокардией рекомендован SAQ [3].

SAQ предлагается пациентам к самостоятельному заполнению и определяет толерантность к физическим нагрузкам, функциональные ограничения, наличие симптомов стенокардии и частоту использования нитроглицерина, отношение к болезни у пациента, нередко используется в клинических исследованиях, обладает достаточной валидностью, надежностью и чувстви-

тельностью [6-9]. Русскоязычный перевод SAQ был валидирован в 2001 г. [8]. С помощью данного опросника можно выявить больных с тяжелой формой заболевания, назначить более интенсивную медикаментозную терапию нуждающимся или определить пациенту хирургическое вмешательство как метод наиболее эффективного лечения. Согласно данным исследования J. Spertus и соавт. полученные низкие показатели по SAQ являются значимым фактором госпитализации и смерти, связанной с острым коронарным синдромом, в течение 1 года наблюдения [6].

Улучшение КЖ пациента предполагает в первую очередь уменьшение количества приступов стенокардии и увеличение толерантности к физическим нагрузкам.

В исследовании Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS-II) было показано значительное улучшение показателей КЖ у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла после операций по реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование ( $n=492$ ) или чрескожное коронарное вмешательство ( $n=1068$ )) [10]. Работы отечественных авторов также показывают связь между КЖ и проведенной реваскуляризацией миокарда, в том числе после острого инфаркта миокарда [11-13].

Научные работы, выполненные в этой области, показывают преимущественно низкий уровень физической активности у пациентов со стабильно протекающей ИБС, снижение показателей психического здоровья, а также неудовлетворенность проводимым лечением [14-16].

Цель исследования – оценить КЖ пациентов со стабильной ИБС исходно и через 12 мес медикаментозной и немедикаментозной вторичной профилактики согласно клиническим рекомендациям (КР).

## Материал и методы

Исследование зарегистрировано на сайте [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (ALIGN Trial Identifier: NCT04162561). Протокол исследования ALIGN описан ранее [17].

В исследование были включены 73 больных с подтвержденной стабильной ИБС, из них клинику стенокардии напряжения I-IV функционального класса описывали 44 пациента. Через 1 год наблюдения отклик составил 80,8% (n=57). Отозвали свое согласие на участие в исследовании после первичного обращения (визит V0) 14 (19,2%) пациентов, 2 пациента умерли (онкология, сердечно-сосудистое заболевание).

В данной публикации представлены результаты, полученные во время первичного обращения (V0) и через 12 мес наблюдения (V2). Во время проведения исследования при первичном обращении и через 3 мес наблюдения пациентам проводилась коррекция терапии врачами специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра в соответствии с КР, действовавшими на момент проведения исследования [18], а также оценка частоты достижения целевых уровней артериального давления (АД < 140/90 мм рт.ст.) [19] и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л) [20] по результатам полученных клиничко-лабораторных данных. За все время наблюдения больные могли самостоятельно дополнительно обращаться в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра или к врачу по месту жительства при необходимости. Фармакотерапия корректировалась в соответствии с актуальными КР [18-20]. КЖ пациентов оценивалось с помощью SAQ при первичном обращении (визит V0) и через 12 месяцев наблюдения (визит V2) (n=44).

По результатам SAQ были оценены 5 показателей: ограничение физической нагрузки (ФН), стабильность стенокардии (СС), частота приступов стенокардии (ЧПС), удовлетворенность лечением (УЛ), отношение к болезни (ОБ). КЖ измеряется в процентах, при этом 100% соответствует лучшему КЖ, а 0% — худшему. Согласно авторским критериям, значимыми считаются изменения показателей любой из шкал SAQ на  $\geq 10$  пунктов (%) [6].

Ограничение ФН и ЧПС считались минимально выраженными при значениях 75-100%; небольшими 50-74%, умеренно выраженными при значениях 25-49%, выраженными при значении 0-24%. СС оценивалась по наличию динамики приступов стенокардии у конкретного больного. ОБ определялось как отличное при результате 75-100% и как хорошее при 0-74%. Результаты по шкале УЛ распределялись следующим образом: полностью удовлетворен — 74-100%; в основном удовлетворен — 50-74%; несколько удовлетворен — 0-49%.

Также в начале исследования были определены основные цели долгосрочной профилактики стабильной ИБС, охватывающей 5 главных принципов. На всех этапах исследования с пациентами проводились беседы о необходимости соблюдения здорового образа жизни (ЗОЖ). Первый принцип профилактики — ЗОЖ включал коррекцию факторов риска: пациентам были рекомендованы оптимальные физические нагрузки (ходьба не менее 2 км в день умеренным темпом), отказ от курения и соблюдение низкоуглеводной диеты больным сахарным диабетом (нормой гликированного гемоглобина считался уровень < 6,0%) и гипохолестериновой диеты для всей группы пациентов. В качестве второго профилактического мероприятия оценивалось достижение нормальной массы тела у всей группы пациентов. Третьим принципом профилактики считалось проведение оптимальной медикаментозной терапии (назначение 4 групп лекарственных средств — антитромбоцитарные препараты, бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). Приверженность пациентов лечению оценивалась с помощью оригинального опросника Шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии [7]. Четвертый и пятый принципы профилактики ИБС включали достижение целевых уровней ХС ЛНП (у всех пациентов) и АД (у пациентов с АГ). Оценивались все 5 показателей вторичной профилактики ИБС отдельно и суммарно, также была проведена оценка сочетания любых 4 показателей.

## Статистический анализ

Статистический анализ результатов выполнялся с использованием стандартных методов описательной статистики при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20 (IBM, США). Данные представлены в виде средних значений (М) и среднеквадратичных отклонений (SD), или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%) (количественные показатели), а также в виде процентных долей (качественные показатели). Сравнительный анализ выполнялся с помощью известных критериев значимости ( $\chi^2$  критерий, точный критерий Фишера и другие). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Всего в исследовании приняли участие 73 пациента, среди которых большинство составляли мужчины (57 пациентов, 78%). Средний возраст пациентов был  $68,2 \pm 9,4$  лет. В исследуемой группе около 70% пациентов имели операции реваскуляризации, инфаркт миокарда (47%). Клинику стабильной стенокардии напряжения I-IV функционального класса описывали

Table 1. Quality of life measures (Seattle Angina Questionnaire) at visits in patients presenting with angina pectoris  
Таблица 1. Показатели качества жизни (Seattle Angina Questionnaire) во время визитов у пациентов с клиникой стенокардии напряжения

Параметр	Визит V0 (n=44)	Визит V2 (n=36)	p
Ограничение физической нагрузки, %	68,9 (53,3; 80,0)	71,1 (60,0; 82,2)	0,025
Стабильность стенокардии, %	90 (80; 100)	100 (80; 100)	0,045
Частота приступов стенокардии, %	75 (50; 100)	100 (75; 100)	0,003
Удовлетворенность лечением, %	88,7 (82,5; 95,0)	90 (85; 95)	0,500
Отношение к болезни, %	66,6 (50,0; 83,3)	75,0 (60,3; 91,6)	0,070
Данные представлены в виде Me (25; 75)			

Table 2. Dynamics of patient compliance with the principles of secondary prevention of coronary artery disease  
Таблица 2. Динамика соблюдения пациентами принципов вторичной профилактики ИБС

Принцип профилактики ИБС	Визит V0 (n=73)	Визит V2 (n=57)	p
ЗОЖ и отказ от курения, n (%)	19 (13,7)	15 (8,5)	0,125
Нормализация массы тела, n (%)	30 (41,1)	20 (35,1)	0,990
Оптимальная медикаментозная терапия (прием 4 групп ЛС), n (%)	32 (44,0)	34 (59,0)	0,167
Достижение целевого уровня ХС ЛНП, n (%)	17 (23,0)	23 (44,2)	0,167
Достижение целевого уровня АД у пациентов с АГ, n (%)	43 (66,2) (n=65)	47 (74,6) (n=63)	0,001
Соблюдение 4 принципов профилактики ИБС, n (%)	11 (8,3)	14 (24,5)	0,549
Соблюдение 5 принципов профилактики ИБС, n (%)	3 (2,2)	4 (7,0)	0,990
ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ЛС – лекарственное средство, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности			

60% больных, у 22% отмечен сахарный диабет, у 90% – артериальная гипертензия (АГ). За время наблюдения пациентов (12 мес) 4 пациентам была выполнено чрескожное коронарное вмешательство, из которых в 2 случаях – в экстренном порядке.

При оценке медианы показателей КЖ в исследовании отмечается статистически значимое улучшение показателей ФН и СС, уменьшение ЧПС в динамике через год наблюдения (Табл. 1).

ЗОЖ (регулярные физические нагрузки и отказ от курения) через 12 мес наблюдения придерживались 20,4% пациентов. Оптимальная медикаментозная терапия была назначена 80,7% пациентов, при этом привержены к приему всех 4 групп лекарственных средств к V2 были только 59% пациентов. Достижение целевого уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л отмечено у 44,2% пациентов, а целевого уровня АД – у 74,6% (табл. 2).

К визиту V2 достижение всех 5 принципов профилактики ИБС выявлено только у 7% пациентов, выполнение 4 принципов профилактики – у 24,5% (см. табл. 2).

Проводимая антиангинальная терапия преимущественно была представлена бета-адреноблокаторами, реже пациенты принимали антагонисты кальция и нитраты. На визите V2 по сравнению с V0 отмечено статистически значимое увеличение частоты приема бета-адреноблокаторов с 65,7% до 82,4% ( $p=0,092$ ),

антагонистов кальция с 23,3% до 28% ( $p=0,79$ ), нитратов с 12% до 14% ( $p=0,99$ ).

## Обсуждение

Часто в клинических исследованиях для оценки эффективности проводимого лечения используют опросники для получения количественной информации о КЖ пациента со стороны его восприятия: эмоциональные критерии, физические и психологические [21]. В реальной клинической практике целесообразней применение опроса.

Физическая активность может быть улучшена за счет проводимого своевременного терапевтического и/или хирургического лечения и повышения приверженности пациентов к нему. В нашем исследовании показатели удовлетворенности лечением (УЛ) были исходно высокие и не изменились в процессе наблюдения. Улучшилась медиана показателей КЖ, связанная со стенокардией (ее частотой) и физическими ограничениями (ФН, ЧПС) по сравнению с исходными значениями, что согласуется с данными исследования COURAGE [22].

По результатам проведенных в мире исследований тревожность пациента выделяется как фактор риска повышенной смертности [23-25]. Показатель отношение к болезни в нашей работе исходно был оценен как хороший, в динамике, в процессе наблюдения

отмечалась тенденция к статистически значимому улучшению до уровня «отлично». В ряде исследований улучшению течения ИБС, снижению риска развития сердечно-сосудистого заболевания и повторного острого инфаркта миокарда способствовало назначение специфической терапии тревожных состояний [24–26]. Согласно данным других авторов, проблема может быть решена с помощью комплексного кардиологического подхода или когнитивно-поведенческой терапии [27, 28]. В нашем исследовании нельзя исключить, что на улучшение эмоционального состояния пациентов оказали влияние улучшение переносимости физических нагрузок на фоне коррекции терапии и уменьшение частоты приступов стенокардии.

В исследовании L.M.V. da Silveira и соавт. при долгосрочном наблюдении качество жизни у пациентов со стабильно протекающей ИБС при использовании хирургического метода лечения (аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство) и оптимальной медикаментозной терапии существенно не отличалось после относительно длительного периода наблюдения (длительность наблюдения  $5,2 \pm 1,5$ ,  $n=454$ ) и имело одинаковую эффективность в предотвращении серьезных сердечно-сосудистых исходов [29].

Можно предполагать, что значимое увеличение частоты достижения целевого АД, а также увеличение частоты приема лекарственных препаратов, проводимая антиангинальная терапия и сохранение полученного результата в течение годичного наблюдения явились причиной улучшения толерантности к физическим нагрузкам, снижения частоты приступов стенокардии напряжения и улучшения показателя стабильности стенокардии.

В нашем исследовании результаты вторичной профилактики стабильной ИБС оценены в целом как недостаточные. Тем не менее, данные согласуются с результатами работы, проведенной в 2010–2011 гг. в Швеции с оценкой принципов вторичной профилактики ИБС через 2 года после перенесенного острого инфаркта миокарда, где также показана неэффективная вторичная профилактика в повседневной клинической практике [30]. В исследовании из Северной Калифорнии, проведенном M.D. Solomon и соавт. (2008–2014 гг.), также оценивались медикаментозная терапия (на-

значение бета-адреноблокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиполипидемических и антитромбоцитарных средств), контроль факторов риска ( $AD < 140/90$  мм рт.ст. и ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л) [31]. Были обследованы 25778 пациентов через 30 и 90 дней после перенесенного острого инфаркта миокарда общая приверженность к лечению и учет 6 принципов профилактики ССЗ через 30 дней составил 35%, соблюдение 5 принципов профилактики — 34%; через 90 дней 31% и 23% при соблюдении 6 или 7 принципов профилактики соответственно [31], что превосходит полученные нами результаты.

Ограничения исследования. Ограничением проведенного исследования можно считать малочисленность представленной группы больных с преобладанием мужчин, а также высокий процент выбывания больных из исследования (20%). Недостаточное количество визитов к врачу не позволили использовать все возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения для более значительного повышения показателей КЖ и достижения целевых уровней АД, ХС ЛПНП.

## Заключение

В современных социально-экономических условиях медикаментозная и немедикаментозная профилактика ИБС является одним из ведущих методов предотвращения развития осложнений основного заболевания. Несмотря на недостаточный объем проводимых немедикаментозных методов профилактики ИБС, в результатах исследования отмечено улучшение КЖ пациентов за счет увеличения переносимости физических нагрузок и уменьшения частоты приступов стенокардии через 12 месяцев наблюдения. В связи с этим очевидна необходимость повышения мотивации больных ИБС и врачей амбулаторно-поликлинического звена к лечебно-профилактическим мероприятиям для повышения КЖ таких пациентов.

**Отношения и Деятельность.** Нет. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

**Relationships and Activities.** The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

## References / Литература

1. Lobanov YuF, Skudarnov EV, Strozenko LA, et al. Quality of life as a problem in healthcare: current trends. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2018;5(1):235–9 (In Russ.) [Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., и др. Качество жизни как проблема в здравоохранении: современные тенденции. Международный журнал Прикладных и Фундаментальных Исследований. 2018; 5(1):235–9].
2. The EuroQol group. EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199–208. DOI:10.1016/0168-8510(90)90421-9.
3. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute; 1993.

4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2012;126(25):e354–e471. DOI:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.

5. Boytsov SA, Barbarash OL, Vaisman DSh, et al. Clinical, morphological and statistical classification of coronary heart disease cited by 2020 [cited 2023 Mar 10]. Available from: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass\\_IBS\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf) (In Russ.) [Бойцов С.А., Барбараш О.Л., Вайсман Д.Ш., и др. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца [цитировано 10.03.2023]. Доступно из: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass\\_IBS\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf)].
6. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA et al. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994;74(12):1240-4. DOI:10.1016/0002-9149(94)90555-x.
7. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY, Drapkina OM. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):576-83 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности к лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):576-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
8. Syrkin AL, Pechorin EA, Drinitina SV. Validation of methods assessing the quality of life in patients with stable angina pectoris. *Klin Med (Mosk)*. 2001;79(11):22-5 (In Russ.) [Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дринитина С.И. Валидизация методов оценки качества жизни у больных стабильной стенокардией. *Клиническая Медицина*. 2001;79(11):22-5].
9. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *JACC*. 1995;25(2):333-41. DOI:10.1016/0735-1097(94)00397-9.
10. van Domburg RT, Daemen J, Morice MC, et al. Short- and long-term health related quality-of-life and anginal status of the Arterial Revascularisation Therapies Study part II, ARTS-II; sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2010;5(8):962-7.
11. Badoian AG, Khelinskii DA, Krestyaninov OV, et al. Impact of chronic total occlusion recanalisation on the quality of life in patients with stable coronary artery disease. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(35):43-55 (In Russ.) [Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В., Хелинский Д.А. и др. Влияние реканализации хронической окклюзии коронарной артерии на качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца. *Патология Кровообращения и Кардиохирургия*. 2020;24(35):43-55]. DOI:10.21688/1681-3472-2020-35-43-55.
12. Bockeria LA, Nikonov SF, Bendeliani NG, et al. Efficiency and influence of multivariate approach to treatment of patients with IHD after coronary artery bypass grafting alone and in combination with geometric reconstruction of left ventricle on life-quality and requirement in hospital admission. *Annals of Arrhythmology*. 2011;(4):43-54 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Никонов С.Ф., Бенделиани Н.Г., и др. Эффективность и влияние многофакторного подхода к лечению больных ишемической болезнью сердца после изолированного коронарного шунтирования и его сочетания с геометрической реконструкцией левого желудочка на качество жизни и потребность в госпитализации (результаты 12-месячного рандомизированного клинического исследования). *Анналы Аритмологии*. 2011;(4):43-54].
13. Kashkina NV, Botalov NS, Nekrasova JE. The study of quality of life in patients with coronary artery disease using the SF-36 questionnaire. *International Student Scientific Bulletin Journal* 2018;(5):10-11 (In Russ.) [Кашкина Н.В., Боталов Н.С., Некрасова Ю.Э. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36. *Международный Студенческий Научный Вестник*. 2018;(5):10-11].
14. Mal GS, Dudka MV, Bushueva OYu, et al. The study of quality of life in patients with coronary artery disease using the SF-36 questionnaire. *Good Clinical Practice*. 2016;(2):52-6. (In Russ.) [Маль Г.С., Дудка М.В., Бушуева О.Ю., и др. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36. *Качественная Клиническая Практика*. 2016;(2):52-6].
15. Dorofeeva NP, Ivanchenko DN, Mashtalova OG, et al. The quality of life in patients with coronary heart disease. *Clinical practice*. 2017;1(29):25-9 (In Russ.) [Дорофеева Н.П., Иванченко Д.Н., Машталова О.Г. и др. Качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Клиническая Практика*. 2017;1(29):25-9].
16. Aronov DM, Zaytsev VP. Assessment of Quality of Life of Patients With Cardiovascular Diseases. *Kardiologiya*. 2002;(5):92-5 (In Russ.) [Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2002;(5):92-5].
17. Martsevich SYu, Zharkova ED, Kutishenko NP, et al. An Attempt to Accord the Quality of Therapy of Stable Coronary Heart Disease Patients with Current Clinical Guidelines (ALIGN study): Design and the First Results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):75-81 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П., и др. Попытка привести качество терапии больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в соответствие с современными клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):75-81]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-08].
18. Members Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehd296.
19. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные Гипертензии*. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
20. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
21. Afanasyeva EV. Assessment of health-related quality of life. *Good Clinical Practice*. 2010;(1):36-8 (In Russ.) [Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. *Качественная Клиническая Практика*. 2010;(1):36-8].
22. Zhang Z, Jones P, Weintraub WS et al. Predicting the Benefits of Percutaneous Coronary Intervention on 1-Year Angina and Quality of Life in Stable Ischemic Heart Disease: Risk Models From the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(5):e003971. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003971.
23. Whang W, Burg MM, Carney RM et al. Design and baseline data from the vanguard of the Comparison of Depression Interventions after Acute Coronary Syndrome (CODIACS) randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(5):1003-10. DOI:10.1016/j.cct.2012.05.005.
24. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):38-46. DOI:10.1016/j.jacc.2010.03.034.
25. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a metaanalysis. *Psychosom Med*. 2010;72(6):563-9. DOI:10.1097/PSY.0b013e3181dbff97.
26. Nekrasov AA, Timoshchenko ES, Nekrasova TA, et al. The effect of rivaroxaban low doses on the stable angina of the II-III functional class clinical manifestations and the quality of life in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2021;61(9):47-51 (In Russ.) [Некрасов А.А., Тимошенко Е.С., Некрасова Т.А., и др. Влияние низких доз ривароксана на стабильную стенокардию II-III функционального класса, клинические проявления и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2021;61(9):47-51]. DOI:10.18087/cardio.2021.9.n1696.
27. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011;171(2):134-40. DOI:10.1001/archinternmed.2010.510.
28. Pogoseva NV, Yusubova AI, Yufereva YuM, et al. The Effects of Preventive Counseling Followed by Remote Support Via Telephone on the Motivation to Change Lifestyle in Patients With High and Very High Cardiovascular Risk. *Kardiologiya*. 2020;60(5):41-6. (In Russ.) [Плоскова Н.В., Юсубова А.И., Юферева Ю.М., и др. Влияние профилактического консультирования с дистанционной поддержкой на мотивацию к изменению образа жизни у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. *Кардиология*. 2020;60(5):41-6]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n1009.
29. da Silva LMV, Almeida AS, Fuchs FC, et al. Quality of life in patients with stable coronary artery disease submitted to percutaneous, surgical, and medical therapies: a cohort study. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):261. DOI:10.1186/s12955-021-01886-7.
30. Ergatoules C, Thunström E, Rosengren A, et al. Long-term secondary prevention of acute myocardial infarction (SEPAT) - guidelines adherence and outcome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):226. DOI:10.1186/s12872-016-0400-6.
31. Solomon MD, Leong TK, Levin E, et al. Cumulative Adherence to Secondary Prevention Guidelines and Mortality After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(6):e014415. DOI:10.1161/JAHA.119.014415.

#### Сведения об Авторах/About the Authors

**Жаркова Екатерина Дмитриевна** [Ekaterina D. Zharkova]  
eLibrary SPIN 6430-4744, ORCID 0000-0002-2401-7451  
**Лукина Юлия Владимировна** [Yulia V. Lukina]  
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099  
**Кутишенко Наталья Петровна** [Natalia P. Kutishenko]  
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0001-6395-2584  
**Гусейнова Эльмира Тимерлановна** [Elmira T. Guseynova]  
eLibrary SPIN 9267-0234, ORCID 0000-0003-3908-5497

**Золотарева Надежда Петровна** [Nadezda P. Zolotareva]  
ORCID 0000-0003-3059-2345  
**Марцевич Сергей Юрьевич** [Sergey Yu. Martsevich]  
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362  
**Драпкина Оксана Михайловна** [Oksana M. Drapkina]  
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## Расслаивающая внутримиокардиальная гематома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: серия клинических случаев

Сафарова А.Ф.<sup>1,2</sup>, Усеинова Р.Х.<sup>1\*</sup>, Кобалава Ж.Д.<sup>1</sup>, Карапетян Л.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва, Россия

Расслаивающая внутримиокардиальная гематома (РВМГ) – редкое и потенциально опасное для жизни осложнение острого инфаркта миокарда. В настоящее время есть отдельные сообщения о случаях диссекции миокарда, и до недавнего времени диагностика РВМГ проводилась во время вскрытия или оперативного вмешательства. В статье описаны эхокардиографические критерии и обсуждаются некоторые аспекты терапии данной патологии. Приводится описание клинических случаев неинвазивной диагностики РВМГ у мужчин 60 и 62 лет, госпитализированных с клиникой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Данное осложнение у представленных пациентов было диагностировано с помощью трансторакальной эхокардиографии, благодаря которой удалось выявить расслоение миокарда, а также проследить динамику организации внутримиокардиальной гематомы в пристеночный тромб. Демонстрируются различные подходы к ведению пациентов: успешно стабилизировать течение хронической сердечной недостаточности у первого пациента позволила консервативная тактика, в то время как состояние другого спустя несколько месяцев после выписки из стационара потребовало выполнения трансплантации донорского сердца.

**Ключевые слова:** расслаивающая внутримиокардиальная гематома, эхокардиография, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность.



**Для цитирования:** Сафарова А.Ф., Усеинова Р.Х., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В. Расслаивающая внутримиокардиальная гематома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: серия клинических случаев. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(2):173-178. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-03. EDN ABXPRD

### Delaminating Intramyocardial Hematoma in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Series of Clinical Cases

Safarova A.F.<sup>1,2</sup>, Useinova R.Kh.<sup>1\*</sup>, Kobalava Zh.D.<sup>1</sup>, Karapetyan L.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> V.V. Vinogradov City Hospital, Moscow, Russia

Delaminating intramyocardial hematoma (DIMH) is a rare and potentially life-threatening complication of acute myocardial infarction. Currently, only isolated reports of cases of myocardial dissection have been published, and until recently, the diagnosis of DIMH was carried out during autopsy or surgery. The article describes echocardiographic criteria and discusses some aspects of the therapy of this pathology. The description of clinical cases of noninvasive diagnosis of DIMH in men aged 60 and 62 years hospitalized with the clinic of decompensation of chronic heart failure is given. This complication in the presented patients was diagnosed using transthoracic echocardiography, thanks to which it was possible to identify the dissection of the myocardium, as well as to trace the dynamics of the organization of an intramyocardial hematoma into a parietal thrombus. Various approaches to patient management are demonstrated: conservative tactics allowed to successfully stabilize the course of chronic heart failure in the first patient, while the condition of the other required the transplantation of a donor heart a few months after discharge from the hospital.

**Keywords:** delaminating intramyocardial hematoma, echocardiography, myocardial infarction, chronic heart failure.

**For citation:** Safarova A.F., Useinova R.Kh., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V. Delaminating Intramyocardial Hematoma in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Series of Clinical Cases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):173-178. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-03. EDN ABXPRD

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): rean98@mail.ru

## Введение

Расслаивающая внутримиокардиальная гематома (РВМГ) (диссекция миокарда) является редким жизнеугрожающим осложнением острого инфаркта мио-

карда (ОИМ) [1]. Предполагается, что патогенетическим механизмом данного процесса является геморрагическая диссекция спиральных волокон миокарда в период до десяти дней после ОИМ [1, 2]. Рассечение между спиральными волокнами миокарда образуется за счет притока крови, создавая неокавитацию, которая располагается в интегрированной стенке миокарда.

Received/Поступила: 17.01.2023

Review received/Рецензия получена: 30.03.2023

Accepted/Принята в печать: 06.04.2023

Чаще всего это происходит в свободной стенке левого желудочка, межжелудочковой перегородке и свободной стенке правого желудочка [3]. Имеются ограниченные сведения о тактике ведения и лечения РВМГ, и клинические исходы варьируют от бессимптомной ремиссии до смерти [3, 4]. Данное редкое осложнение обычно выявляется с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), а окончательный диагноз ставится с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4]. Ведение этих пациентов основывается на индивидуальном клиническом суждении, и может быть консервативным или хирургическим. В данном клиническом обзоре мы демонстрируем два случая расслоения миокарда, диагностированного с помощью трансторакальной ЭхоКГ.

Случай 1. Пациент 60 лет с длительным анамнезом гипертонической болезни, двумя перенесенными инфарктами миокарда, стентированием передней межжелудочковой и огибающей ветвей госпитализирован в кардиологическое отделение с явлениями декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) по обоим кругам кровообращения – одышкой при ходьбе в пределах комнаты, жалобами на увеличение живота в объеме и отеки нижних конечностей. На электрокардиограмме (ЭКГ) было выявлено рубцовое поражение миокарда (патологические зубцы Q) нижней локализации (II, III, aVF) и слабое нарастание зубца R в прекардиальных отведениях (V1-V4) (рис. 1).

По данным рентгенографии органов грудной клетки диагностирован двусторонний гидроторакс на уровне 5-6 ребер, ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей показало наличие выраженного интерстициального синдрома (множественные В-линии, разобщение листков плевры справа до 60 мм, слева до 90 мм).

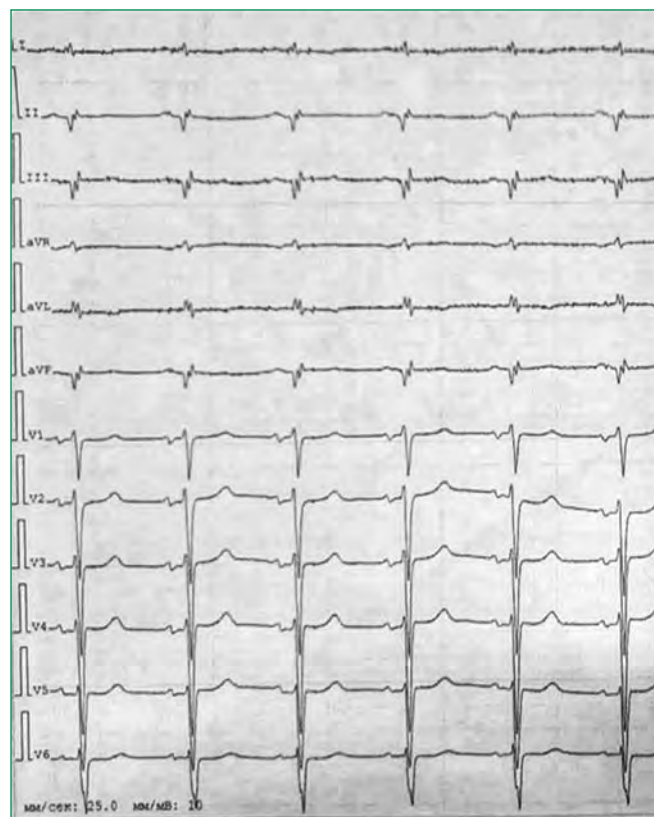
При физическом обследовании выявлены отеки голени и бедер, частота дыхательных движений 22/мин, сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом 94%, ослабление дыхания и влажные хрипы в нижних отделах легких. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений и пульс 88 уд./мин. По данным лабораторного обследования было выявлено небольшое снижение уровня гемоглобина (124 г/л), относительные лимфопения (15,9%), и моноцитоз (13,1%), а также повышение уровня мочевой кислоты (544 мкмоль/л). Уровень электролитов соответствовал референсным значениям.

На ЭхоКГ отмечалось резкое снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 22%, расширение правых и левых отделов сердца, нарушение диастолической функции ЛЖ по 2 типу. В области верхушки ЛЖ выявлено гетерогенное образование, ограни-

ченное подвижной линейной структурой (эндокардом). На основании ряда патогномичных ЭхоКГ признаков, а именно, образование неокавитации в миокарде с эхо-светящимся центром, наличие истонченной и подвижной эндомиокардиальной границы, окружающей полостной дефект, изменения эхогенности неокавитации (гетерогенность), предполагающие содержание крови, участие неокавитации в систолическом утолщении левого желудочка, было сделано заключение о РВМГ (рис. 2).

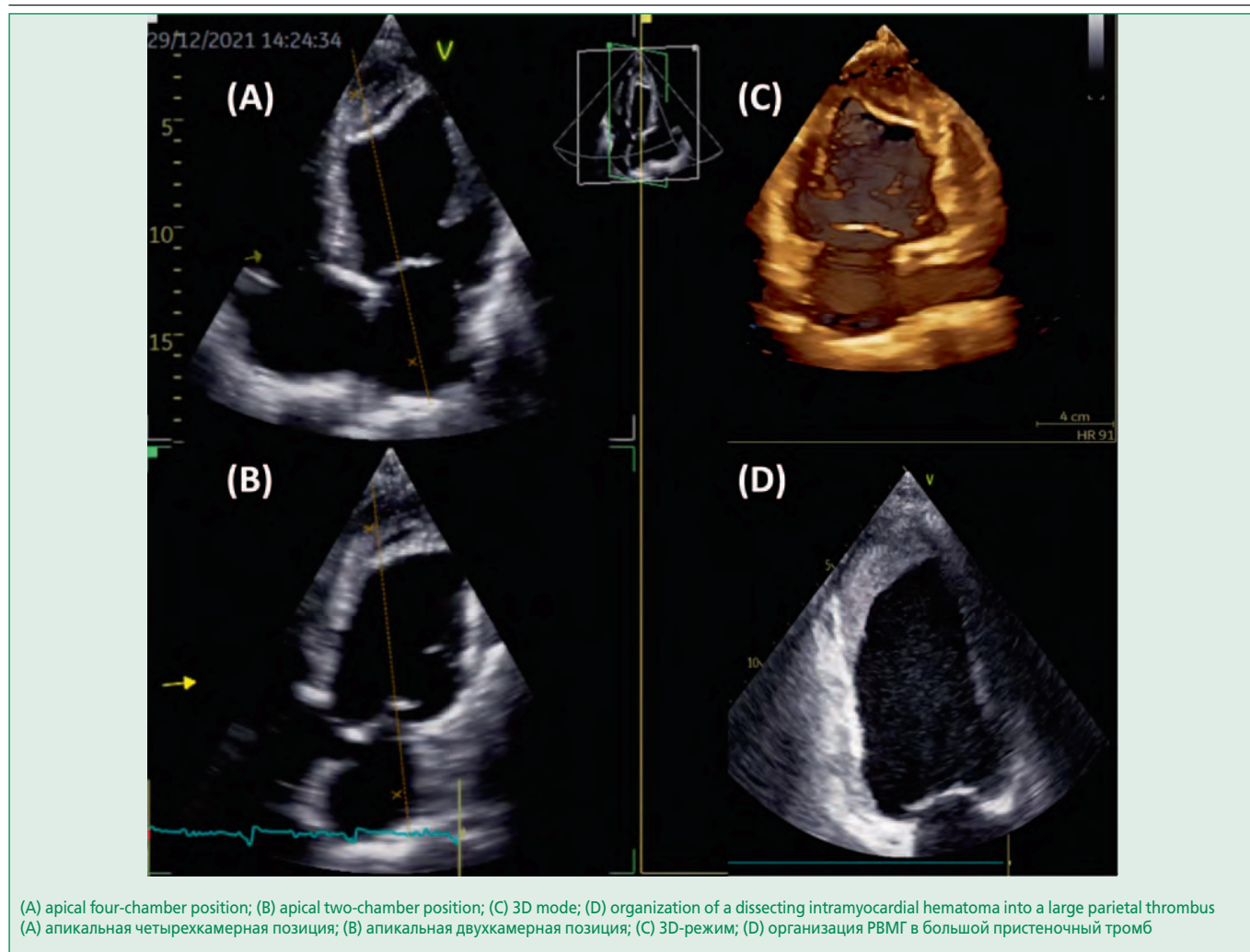
В ходе динамического наблюдения была проведена ЭхоКГ на 10 и 20 день госпитализации, которая выявила аневризму ЛЖ верхушечной локализации с постепенной организацией гематомы в большой пристеночный тромб размерами 3,0×1,7 см и снижение ФВ ЛЖ до 27% (см. рис. 2). На фоне проводимой оптимальной медикаментозной терапии наблюдалась компенсация явлений ХСН, регрессировали отеки нижних конечностей и одышка в покое, возросла толерантность к физическим нагрузкам, пациент был выписан под наблюдение.

Случай 2. Пациент 62 лет с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, кардиальным фиб-



**Figure 1. Electrocardiogram in 12 leads: a slight increase in R in the precordial (V1-V4) and inferior (II, III, aVF) leads, pathological Q wave in II, III, aVF**

**Рисунок 1. ЭКГ в 12 отведениях: слабое нарастание R в прекардиальных (V1-V4) и нижних (II, III, aVF) отведениях, глубокий зубец Q в II, III, aVF**



**Figure 2** Dissecting intramyocardial hematoma

**Рисунок 2.** Расслаивающая внутримыокардиальная гематома

розом печени, был госпитализирован в кардиологическое отделение с декомпенсацией ХСН и жалобами на одышку и общую слабость. Из анамнеза было известно, что за год до текущей госпитализации пациент перенес ОИМ со стентированием огибающей и передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Течение ОИМ осложнилось формированием хронической аневризмы ЛЖ с пристеночным тромбом в области верхушки. При поступлении при физическом обследовании обращали внимание выраженные отеки нижних конечностей, левосторонний гидроторакс. На ЭКГ выявлены переднераспространенные рубцовые изменения, блокада правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 3).

По данным рентгенографии органов грудной клетки диагностирован левосторонний гидроторакс, при ультразвуковом исследовании легких и плевральных полостей показано наличие интерстициального синдрома (множественные В-линии, разобщение листков плевры

слева до 40 мм). При выполнении трансторакальной ЭхоКГ обращало на себя внимание снижение ФВ ЛЖ до 25%, расширение всех полостей сердца (конечно-диастолический размер ЛЖ – 6,1 см, передне-задний размер левого предсердия – 4,9 см), повышение систолического давления в легочной артерии до 42 мм рт.ст., а также ЭхоКГ-признаки РВМГ (рис. 4).

Спустя 4 дня после госпитализации была проведена повторная ЭхоКГ, которая показала динамику организации РВМГ (см. рис. 4), а через неделю с момента проведения первого исследования наблюдалось все более выраженное уплотнение неокавитации в области верхушки ЛЖ и увеличение ФВ ЛЖ до 36% (см. рис. 4). В течение двух месяцев несмотря на оптимальную медикаментозную терапию у пациента нарастали явления ХСН, в связи с чем он был повторно госпитализирован в стационар. Пациент был проконсультирован кардиохирургами, от оперативного вмешательства по устранению левожелудочковой аневризмы было решено воздержаться в связи с высоким хирургическим

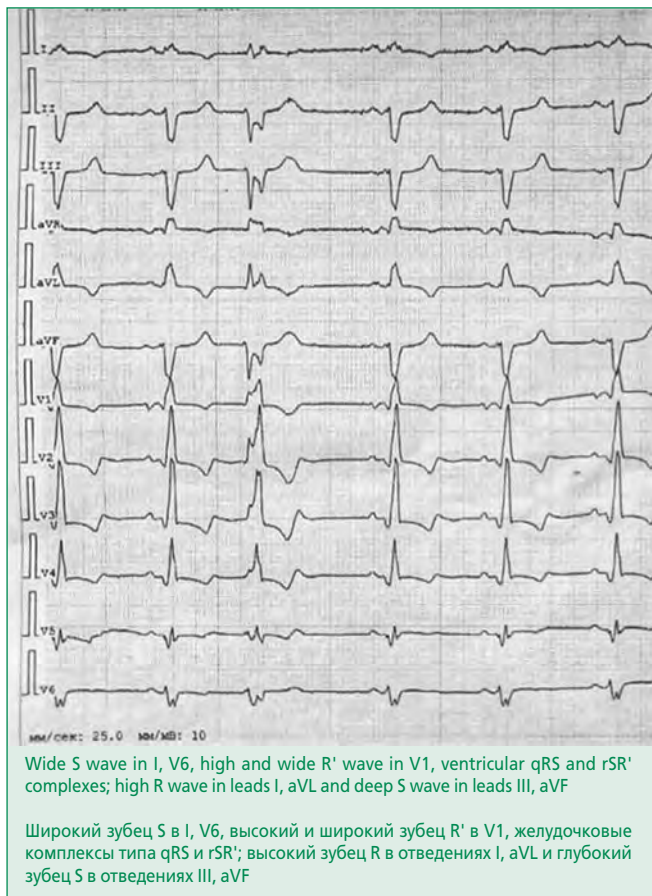


Figure 3. Patient 12-lead ECG

Рисунок 3. ЭКГ пациента в 12 отведениях

риском. Учитывая рефрактерную ХСН с низкой ФВ ЛЖ, пациенту была проведена успешная трансплантация донорского сердца.

## Обсуждение

На основании вышеперечисленных результатов обследования у представленных пациентов диагностировано редкое раннее осложнение инфаркта миокарда – РВМГ. Одним из первых упоминаний РВМГ как осложнения ОИМ был случай диагностирования данной патологии в 2007 г. у пациентки 83 лет [9]. Случаи выявления РВМГ с помощью неинвазивных прижизненных методов визуализации описаны как клинические наблюдения, в основном, в зарубежной литературе [2]. В то же время в пособии по эхокардиографии отечественных авторов данная патология указана именно как анатомическое осложнение ОИМ [12].

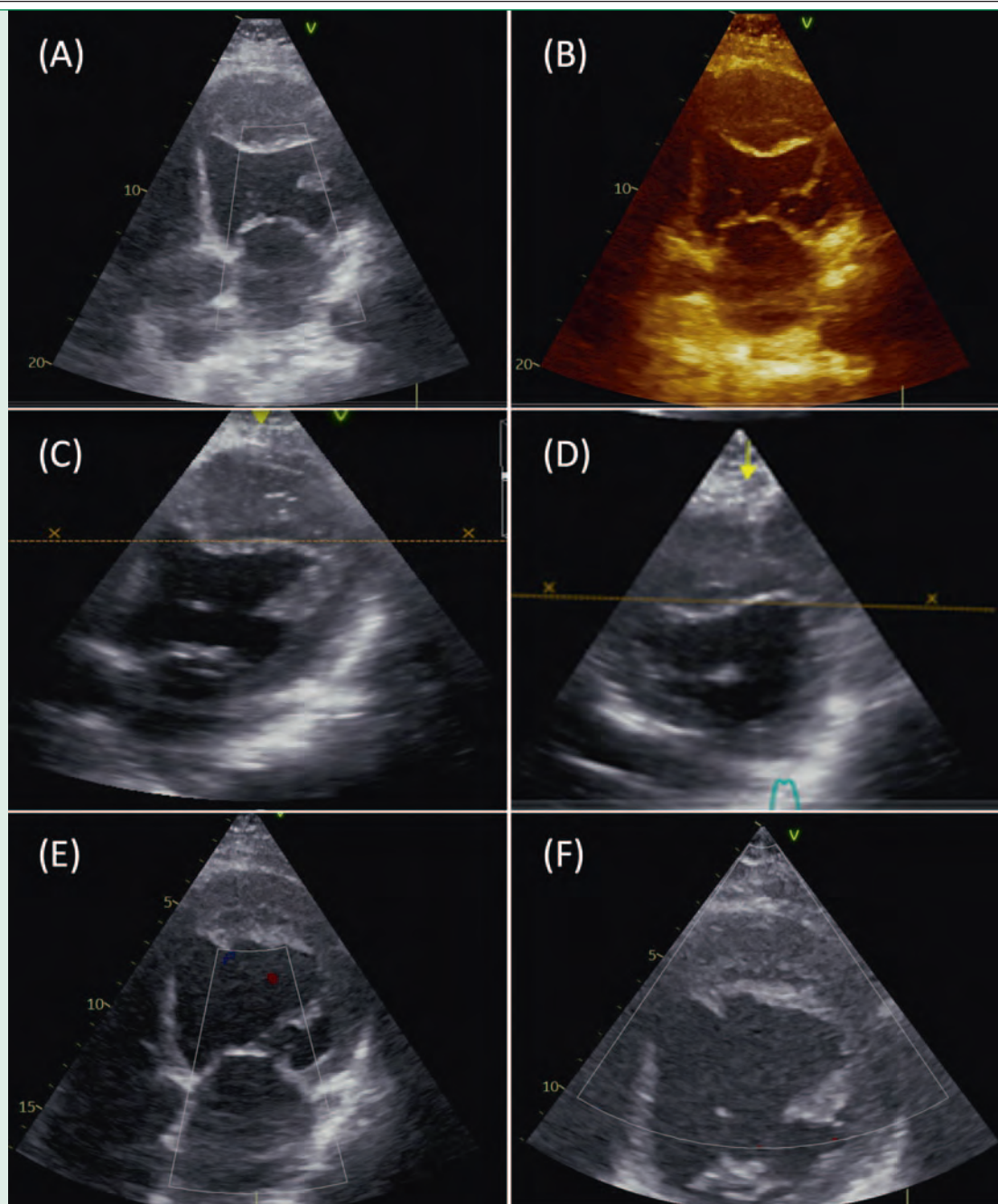
В контексте ведения пациентов с РВМГ перед лечащими врачами возник ряд клинико-диагностических проблем: в частности, сложность дифференциальной диагностики осложнений инфаркта миокарда (ИМ), среди которых необходимо различать псевдоаневризму ЛЖ, внутрисердечный тромб и внутрижелудочковые трабекулы [5]. Диагноз РВМГ ставится по ряду признаков, описанных в некоторых научных исследованиях

[1, 8, 10]. Так, например, в 2009 г. J. Vargas-Barrón и соавт. в своей работе приводят эхокардиографические критерии РВМГ: образование одной или нескольких неокавитаций в ткани с эхопрозрачным центром, истонченная и подвижная эндомиокардиальная граница, окружающая полостной дефект, миокард желудочков, выявленный в областях за пределами кистозных областей, изменения эхогенности неокавитации, свидетельствующие о кровенаполнении, частичное или полное рассасывание кистозной структуры, непрерывность между расслаивающей гематомой и одной из полостей желудочка, сообщение между двумя камерами желудочков через рассечение миокарда, доплеровская регистрация кровотока в рассеченном миокарде [11].

Особого внимания требует и определение терапевтической стратегии ведения пациента. Выбор лечения в пользу инвазивного вмешательства целесообразен при гемодинамической нестабильности пациента и быстром увеличении размеров гематомы, в то время как консервативная тактика предпочтительна по отношению к гемодинамически стабильным пациентам [6]. Необходимо обсуждать и генез данного осложнения у наших пациентов – ввиду того, что данные о перенесенном ОИМ были лишь за год и за два года до текущей госпитализации, развитие диссекции левого желудочка могло быть спровоцировано «свежим» ИМ, ввиду трудностей своевременной диагностики ранних осложнений последнего клинически мимикрировавшим под клинику острой декомпенсации ХСН. Ввиду наличия исходно измененной ЭКГ, ЭхоКГ с исходным нарушением глобальной и локальной сократимости, а также отсутствия тропонинового теста, который не проводился ввиду его неспецифичности на фоне острой декомпенсации ХСН, диагностика повторных инфарктов в данных случаях представлялась затруднительной, однако, несмотря на это, можно с большой долей вероятности предположить рецидив ИМ как причину острой декомпенсации ХСН в обоих случаях.

Ввиду вышеперечисленных сложностей диагностики необходимо тщательно контролировать и наблюдать пациентов в случае подозрения на РВМГ. У наших пациентов данное осложнение было заподозрено после проведения ЭхоКГ. При динамическом ультразвуковом исследовании сердца мы обнаружили постепенную организацию гематомы в пристеночный тромб и изменение ФВ ЛЖ. Было установлено, что ЭхоКГ эффективна в диагностике и мониторинге динамики РВМГ.

Предполагается, что основным механизмом развития РВМГ является геморрагическое расслоение спиральных волокон миокарда, создающее неокавитацию ЛЖ, окруженную миокардом [1]. Патологоанатомические описания чаще всего демонстрируют ли-



(A, 2D mode; B, 3D mode), 4 days (C, D, 3D mode) and 7 days (E, F, 2D mode) from the first imaging research  
 (А – 2D режим; В – 3D-режим), через 4 дня (С, D – 3D-режим) и 7 дней (Е, F – 2D режим) от первого визуализирующего исследования

**Figure 4. Dissecting intramyocardial hematoma in a patient at admission**  
**Рисунок 4. РВМГ у пациента при поступлении**

нейный или прямой разрыв миокарда (79% случаев), тогда как при втором типе разрыва (9% случаев) наблюдается инфильтрация крови в стенку желудочка [2]. Другими словами, эндокард и эпикард остаются неповрежденными, и гематома образуется внутри миокарда. Формирование гематомы, вероятнее всего, связано с разрывом внутримиокардиальных сосудов, снижением прочности на растяжение области инфаркта и резким повышением давления перфузии коронарных

капилляров. Внешний вид РВМГ отличается от вида слоистого тромба, поскольку при РВМГ имеется свободное пространство между эпикардиальным и эндокардиальными слоями с гипоэхогенностью крови на начальной стадии, что и наблюдалось у рассмотренных пациентов.

В настоящее время существуют разногласия по поводу выбора тактики ведения пациентов с РВМГ. Терапевтическое лечение, включая сроки хирургического

вмешательства, не стандартизировано [3]. Некоторые исследователи считают, что кардиохирургическая терапия должна быть проведена немедленно, в то время как другие предполагают, что при бессимптомной хронической РВМГ может быть успешным консервативное лечение [4, 5]. Решение о применении хирургической или консервативной стратегии в основном зависит от клинической и гемодинамической стабильности пациента; важна точная динамическая оценка структуры гематомы. Хирургическое вмешательство должно быть первым выбором, если гематома увеличилась в размерах в течение короткого периода времени. При отсутствии полного разрыва миокарда предпочтительной рекомендацией является консервативное лечение из-за высокого риска хирургического вмешательства и возможности того, что миокард может заживать с течением времени [6]. Инвазивную стратегию следует рассматривать в случаях с быстрым прогрессированием РВМГ до разрыва сердца или необходимостью хирургической реваскуляризации. Считается, что антикоагулянты снижают риск тромбоэмболии внутри ЛЖ, но их применение должно быть сбалансировано с риском прогрессирования расслоения и кровотечения в перикардальное пространство [7]. Согласно рекомендациям консенсусного документа [8] по ведению пациентов с внутрисердечными тромбозами и опыту наших зарубежных коллег, вышеуказанная терапия рекомендована пациентам с подтвержденным тромбозом, но не пациентам с РВМГ, так как инициация антикоагулянтной терапии на этапе прогрессирования гематомы может вызвать ряд негативных последствий (кровотечение в полость перикарда, увеличение раз-

меров гематомы, гипокоагуляция). Показаний к антикоагулянтной терапии на догоспитальном этапе не было, во время стационарного лечения данная терапия не проводилась из-за опасений, что это может ухудшить заживление гематомы или потенциально усугубить ее. На этапе организации гематомы в пристеночный тромб и на момент выписки из стационара оба пациента получали пероральную антикоагулянтную терапию. Дифференциальная диагностика с внутрисердечным тромбом остается крайне важной во избежание инициации антикоагулянтной терапии, которая может иметь негативное влияние на РВМГ. Стабилизировать состояние первого пациента позволила консервативная тактика, в то время как другому была проведена успешная трансплантация сердца спустя два месяца после выписки из стационара.

## Закключение

Таким образом, РВМГ является редким и иногда смертельным осложнением ИМ, которое необходимо учитывать при выявлении внутрисердечного образования. ЭхоКГ является первым визуализирующим методом у пациентов с ОИМ. Однако, если диагноз неясен, следует выполнить МРТ сердца. Консервативное лечение может быть стратегией выбора при лечении гемодинамически стабильных пациентов, так как полная организация внутрисердечного образования зачастую происходит в течение нескольких недель.

**Отношения и Деятельность.** Нет.

**Relationships and Activities.** None.

## References / Литература

1. Apostolović S, Kostić T, Laban N, Stanković V. Conservatively treated intramyocardial dissecting haematoma of the interventricular septum as a rare complication of acute myocardial infarction: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022;23(6):ytac295. DOI:10.1093/ehjcr/ytac295.
2. Leitman M, Tyomkin V, Sternik L, et al. Intramyocardial dissecting hematoma: Two case reports and a meta-analysis of the literature. *Echocardiography.* 2018;35(2):260-6. DOI:10.1111/echo.13796.
3. Gurjar H, Saad M, Ali N, et al. Post myocardial infarction left ventricular intramural dissecting hematoma: a case report describing a very rare complication. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):83. DOI:10.1186/s12872-022-02523-x.
4. Gandhi S, Wright D, Salehian O. Getting over a broken heart: intramyocardial dissecting hematoma as late presentation of myocardial infarction. *CASE.* 2017;1(6):245-9. DOI:10.1016/j.case.2017.07.008.
5. Rossi Prat M, de Abreu M, Reyes G, et al. Intramyocardial Dissecting Hematoma. *J Am Coll Cardiol Case Rep.* 2022;4(21):1443-8. DOI:10.1016/j.jaccas.2022.07.025.
6. Sondhi S, Sharma R, Negi PC. Intramyocardial dissecting hematoma. *IJH Cardiovascular Case Reports (CVCR).* 2018;2(1):S32-S35. DOI:10.1016/j.ijhccr.2018.10.002.
7. Wei Y, Zhang B. Progressive intramyocardial dissecting hematoma in the apex of the left ventricle after percutaneous coronary intervention. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(12):2370-73. DOI:10.21037/qims-20-508.
8. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;146(15):e205-e223. DOI:10.1161/CIR.0000000000001092.
9. Slepian R, Salemi A, Min J, Skubas N. A hypo-echoic, intramyocardial space: echocardiographic characteristics of an intramyocardial dissecting hematoma. *Anesth Analg.* 2007;105(6):1564-6. DOI:10.1213/01.ane.0000287251.23400.df.
10. Dias V, Cabral S, Gomes C, et al. Intramyocardial dissecting hematoma: a rare complication of acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(4):585-7. DOI:10.1093/ejehocard/jep027.
11. Vargas-Barrón J, Roldán FJ, Romero-Cárdenas A, et al. Dissecting intramyocardial hematoma: clinical presentation, pathophysiology, outcomes and delineation by echocardiography. *Echocardiography.* 2009;26(3):254-61. DOI:10.1111/j.1540-8175.2008.00804.x.
12. Berstein LL, Novikov VI. Modern echocardiography in ischemic heart disease. Moscow: MEDpress-inform publishers; 2022. (In Russ.) [Берштейн Л.Л., Новиков В.И. Современная эхокардиография при ишемической болезни сердца. М.: МЕДпресс-информ; 2022. ISBN 978-5-907504-38-7].

Сведения об Авторax/About the Authors

**Сафарова Айтен Фуад кызы** [Ayten F. Safarova]  
eLibrary SPIN 2661-6501, ORCID 0000-0003-2412-5986  
**Усеинова Реан Хайриевна** [Rean Kh. Useinova]  
eLibrary SPIN 2990-3809, ORCID 0000-0002-2841-0226

**Кобалава Жанна Давидовна** [Zhanna D. Kobalava]  
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768  
**Карапетыан Лала Вазгеновна** [Lala V. Karapetyan]  
ORCID 0000-0002-6697-2393

# Болезнь Рандю-Ослера-Вебера с высокой легочной гипертензией и интерстициальным поражением легких

Лутохина Ю.А.<sup>1</sup>, Благова О.В.<sup>1</sup>, Савина П.О.<sup>1</sup>, Заклязьминская Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

Пациентка 64 лет с наследственной геморрагической телеангиэктазией (НГТ) госпитализирована в связи декомпенсацией сердечной недостаточности (СН). НГТ диагностирована в 20 лет, рецидивирующие носовые кровотечения – с 52 лет. В 60 лет, после массивного кровотечения, появились симптомы СН. Получала диуретики, препараты железа с эффектом. После объемных кровотечений усугублялась СН. Последнее значимое кровотечение перед настоящей госпитализацией (гемоглобин 67 г/л). При эхокардиографии фракция выброса левого желудочка сохранна, однако присутствовала высокая легочная гипертензия. Данных за тромбоэмболию легочной артерии получено не было, но выявлено интерстициальное поражение легких. В результате пульс-терапии глюкокортикоидами положительной динамики не отмечено, что позволило отвергнуть самостоятельное интерстициальное заболевание легких. В результате лечения СН, а также коррекции анемии состояние пациентки улучшилось. Назначена терапия мацитентаном, от которой пациентка воздержалась. Спустя год больная умерла от острого нарастания легочной гипертензии. По данным литературы, легочная гипертензия при НГТ может оказывать существенное влияние на прогноз и требует своевременной диагностики и лечения. Интерстициальное поражение легких является проявлением основного заболевания и не требует отдельного лечения.

**Ключевые слова:** болезнь Рандю-Ослера-Вебера, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.



**Для цитирования:** Лутохина Ю.А., Благова О.В., Савина П.О., Заклязьминская Е.В. Болезнь Рандю-Ослера-Вебера с высокой легочной гипертензией и интерстициальным поражением легких. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):179-185. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-06. EDN AQODWD

## Rendu-Osler-Weber Disease with High Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease

Lutokhina Y.A.<sup>1</sup>, Blagova O.V.<sup>1</sup>, Savina P.O.<sup>1</sup>, Zaklyazminskaya E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

A 64-year-old female with a family history of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) was hospitalized due to complaints of dyspnea during light physical exertion and leg edema. HHT was diagnosed at 20 y.o., recurrent nasal bleeding started at age 52, bleedings severity was aggravated by not completely compensated hypertension. At the age of 60, after a massive hemorrhage, she noted the onset of dyspnea, edema, ascites. Diuretics and iron preparations improved her well-being, but from that period onward her heart failure worsened after each massive blood loss. The last major bleeding was before the present hospitalization (Hgb 67 g/l), after which heart failure symptoms significantly deteriorated. Echocardiography showed preserved left ventricular ejection fraction, but revealed high pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure 69 mmHg). Chest computed tomography (CT) with contrast showed no evidence of pulmonary embolism, but interstitial lung lesions were detected. Pulse therapy with glucocorticosteroids did not result in positive dynamics at the control CT scan, which allowed to reject a separate interstitial lung disease. As a result of cardiotropic and diuretic therapy, as well as correction of anemia, the patient's condition improved. Macitentan was administered, but the patient refused from it because one of possible side effects was anemia. A year later the patient died from acute progression of pulmonary hypertension. According to the literature, pulmonary hypertension in HHT can have a significant impact on the prognosis and requires timely diagnosis and treatment. Interstitial lung lesions are a manifestation of the underlying disease and does not require special treatment.

**Keywords:** Rendu-Osler syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia, pulmonary hypertension, congestive heart failure.

**For citation:** Lutokhina Y.A., Blagova O.V., Savina P.O., Zaklyazminskaya E.V. Rendu-Osler-Weber Disease with High Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):179-185. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-06. EDN AQODWD

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lebedeva12@gmail.com

## Введение

Болезнь Рандю-Ослера-Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия, НГТ) – это наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся поражением микроциркуляторного русла с развитием телеангиэктазий

на коже и слизистых, а также артериовенозных мальформаций в легких, печени и головном мозге [1]. Распространенность этого заболевания составляет порядка 1:6000, в связи с чем НГТ входит в перечень орфанных заболеваний (ORPHA:774) [2, 3]. В большинстве случаев (90%) заболевание обусловлено мутациями в генах *ENG* (эндоглин) или *ACVRL1* (костный морфогенетический белок), также описаны мутации в более редких генах *SMAD4* (фактор транскрипции

Received/Поступила: 10.02.2022

Review received/Рецензия получена: 24.03.2022

Accepted/Принята в печать: 07.04.2022

Smad4) и GDF2 (костный морфогенетический белок 9 типа) [2]. Мутации в любом из этих генов приводят к нарушению каскада, ответственного за ангиогенез капилляров [4]. Основное проявление заболевания – рецидивирующие носовые кровотечения, приводящие к анемизации, в ряде случаев кровопотерю усугубляют кровотечения из телеангиэктазий, расположенных на слизистой пищевода и желудка [5]. Артериовенозные мальформации в большинстве случаев бессимптомные, однако у ряда пациентов могут приводить к осложнениям, в зависимости от локализации (геморрагический инсульт, образование абсцессов, кровоизлияния) [3].

Помимо классических симптомов заболевания, описаны редкие проявления, такие как легочная гипертензия, которая встречается менее чем у 2% пациентов с НГТ [3]. В данном клиническом случае речь пойдет еще о более редком варианте болезни Рандю-Ослера-Вебера с тяжелой легочной гипертензией и интерстициальным поражением легких.

### Клиническое наблюдение

**Информированное согласие.** От пациентки и её законного представителя (брата) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая 19.09.2019 и 02.09.2020 г.

Пациентка Т., 64 лет, поступила в отделение кардиологии Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова 3.09.2019 г. с жалобами на одышку при небольших нагрузках, отеки нижних конечностей.

На рис. 1 схематически представлен анамнез заболевания пациентки. Известно, что семейный анамнез отягощен по НГТ (у отца и деда пациентки). Болезнь Рандю-Ослера-Вебера дебютировала в 20 лет, когда на коже лица и губ появились телеангиэктазии диаметром до 2-3 мм. Первое клинически значимое носовое кровотечение состоялось в 29 лет, после чего была длительная ремиссия. В течение последних 12 лет носовые кровотечения беспокоят регулярно, в связи с чем страдает железодефицитной анемией и получает внутривенные препараты железа, т.к., со слов пациентки, таблетированные препараты не эффективны. С 43 лет отмечает повышение АД максимально до 190 и 110 мм рт.ст., адаптирована к АД 110-120/80 мм рт.ст. Получает антигипертензивную терапию, на фоне которой сохраняются эпизоды повышения АД до 150/100 мм рт.ст. При повышении систолического АД >130 мм рт.ст. возникают кровотечения из носа. Ухудшения состояния 2-3 раза в год, когда на фоне дестабилизации АД учащаются носовые кровотечения и усугубляется анемия. С 2016 г., после очередного массивного кровотечения, отметила появление одышки, отеков, асцита. Получала диуретическую терапию, препараты железа на фоне чего самочувствие улучшилось, однако с этого времени после объемных кровотечений усугублялись явления сердечной недостаточности, которые в последующем регрессировали по мере коррекции анемии. Последнее значимое ухудшение состояния, потребовавшее стационарного лечения, в июле-августе 2019 г., когда состоялось 4 про-

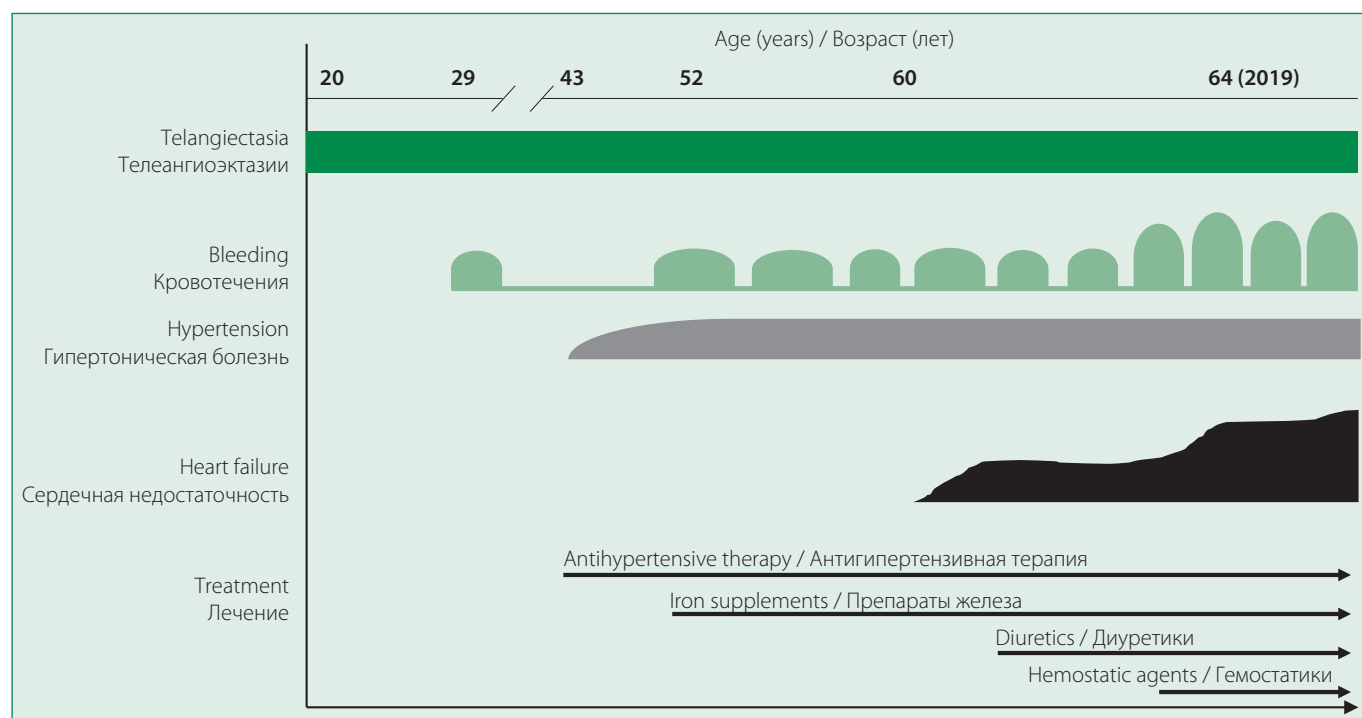


Figure 1. Medical history of patient T.

Рисунок. 1. Анамнез заболевания пациентки Т.

фузных носовых кровотечения (08.07, 18.07, 25.07, 02.08), приведшие к значительной кровопотере. На этом фоне гемоглобин составлял 67 г/л. Проводилась инфузионная терапия препаратами железа и гемостатиками, на фоне чего достигнуто повышение уровня гемоглобина до 90 г/л. После выписки сохраняются одышка при минимальных физических нагрузках, а также в покое в положении лежа, отеки голеней и стоп. В этой связи госпитализирована в отделение кардиологии Факультетской терапевтической клиники.

При поступлении состояние пациентки средней степени тяжести. Рост 155 см, вес 78 кг, индекс массы тела 32,47 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела 36,4°C. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, на коже лица, губ, пальцев рук определяются телеангиэктазии диаметром до 2-3 мм. Отеки нижних конечностей до нижней трети бедер. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений 16/мин, SpO<sub>2</sub> 87%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 уд/мин, АД 130 и 80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 3,5 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена.

В общем анализе крови при поступлении имеются признаки микроцитарной гипохромной анемии легкой степени (гемоглобин 93 г/л, среднее содержание ге-

моглобина в эритроците 21,7 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 285 г/л, средний объем эритроцита 75,9 фл, признаки анизоцитоза, цветовой показатель 0,65, скорость оседания эритроцитов 11 мм/ч). С-реактивный белок 3 мг/л. Биохимический анализ крови, липидный спектр – без значимых отклонений от нормы, за исключением снижения уровня железа до 3,2 мкмоль/л (уровень ферритина не определялся в связи с отсутствием реактивов в лаборатории). Тиреоидные гормоны в пределах референсных значений. Коагулограмма, включая Д-димер, без отклонений от нормы. Общий анализ мочи, анализ кала – без особенностей.

На электрокардиограмме (рис. 2) ритм синусовый, ЧСС 72/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Интервал PQ 170 мс, QRS 80 мс, QT/QTc 370/405 мс, признаки гипертрофии правого желудочка, ST на изолинии. При суточном мониторинге ЭКГ определялся синусовый ритм, зарегистрировано 115 суправентрикулярных экстрасистол, 427 желудочковых экстрасистол, в т.ч. 1 куплет, 2 пробежки медленной желудочковой тахикардии из 4 QRS с ЧСС до 90 уд/мин.

При эхокардиографии (рис. 3) отмечалось умеренное расширение обоих предсердий (левое 75 мл, правое 78 мл) и правого желудочка (4,0 см) с гипер-

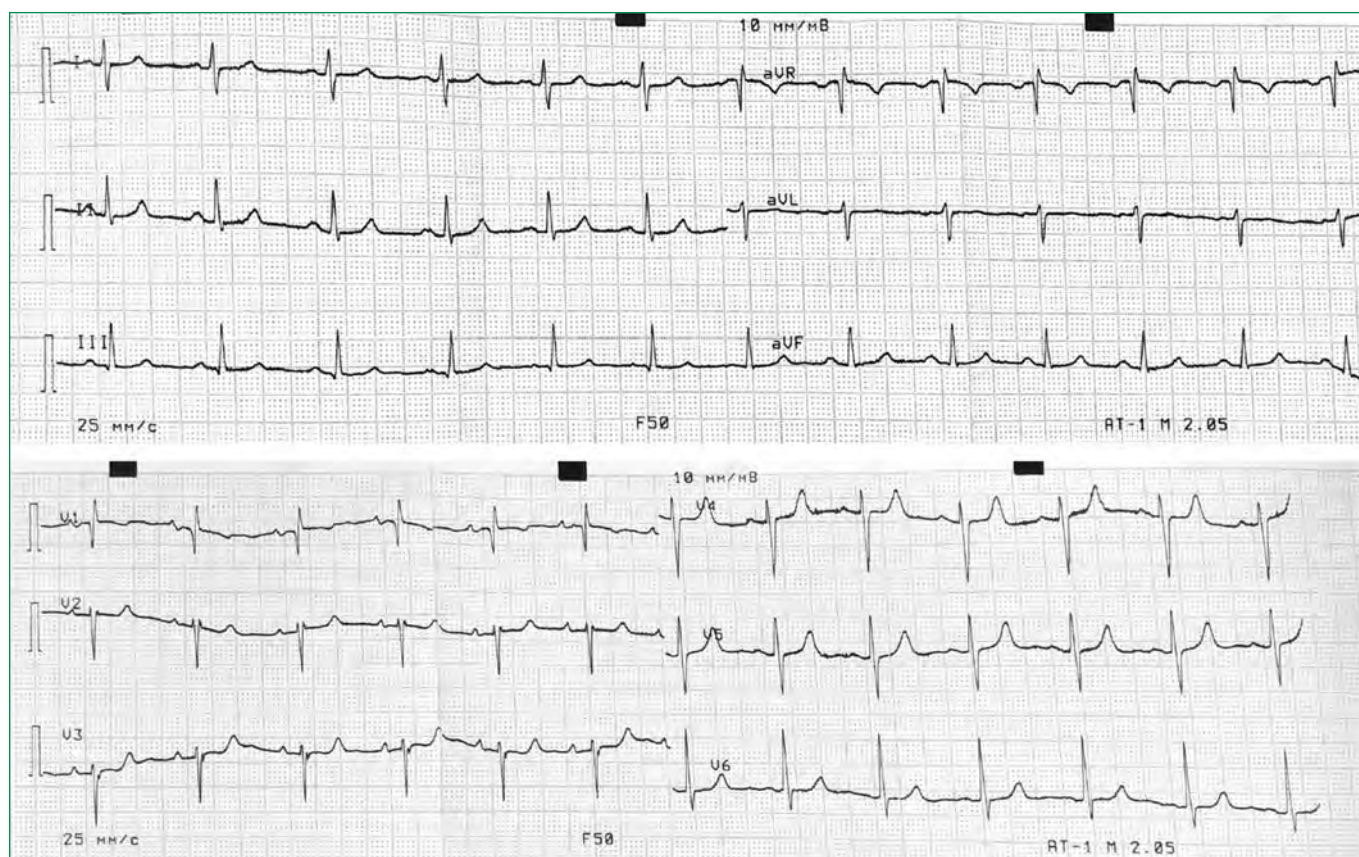
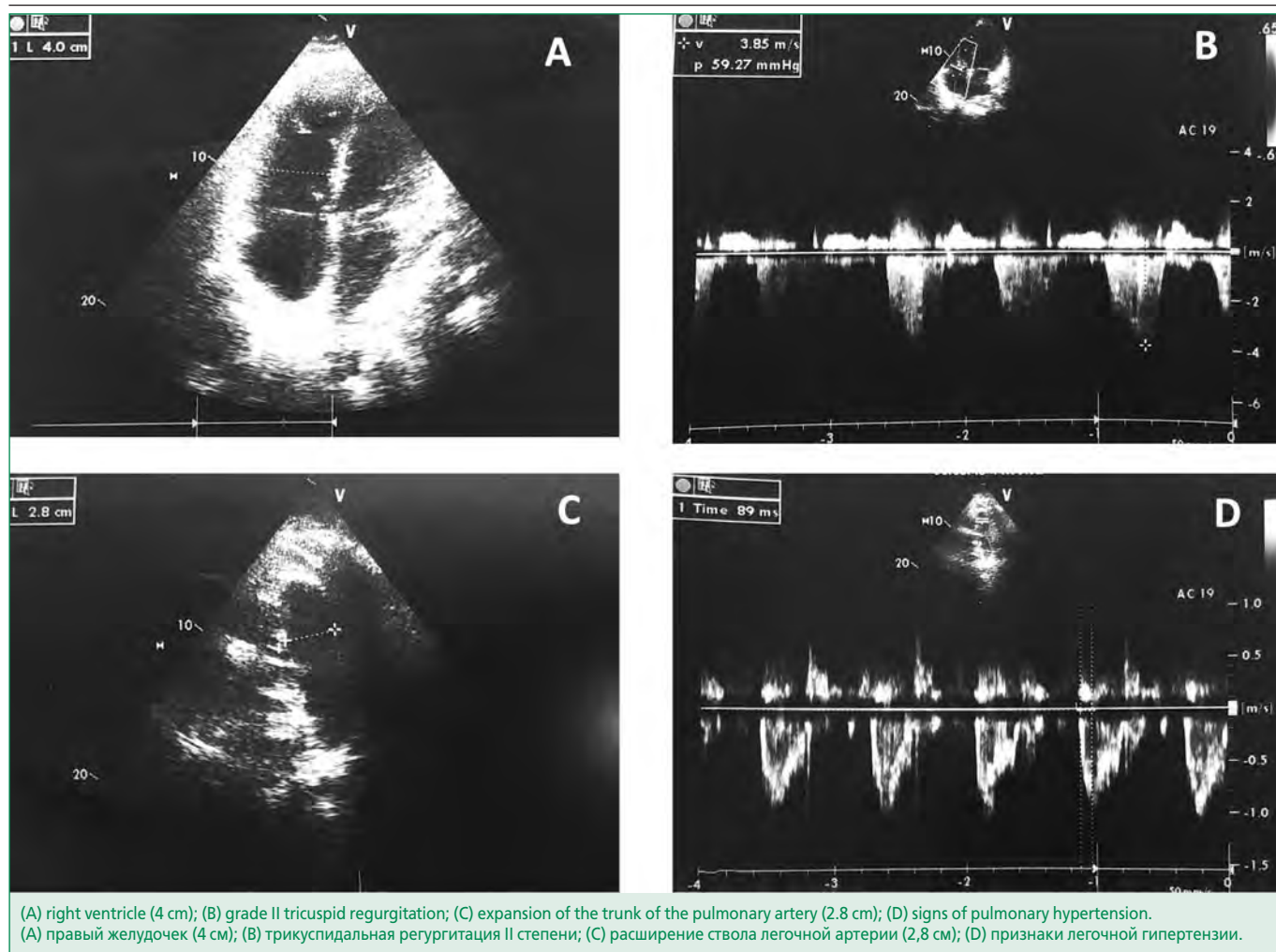


Figure 2. Electrocardiogram of patient T. (description in the text).

Рисунок 2. Электрокардиограмма пациентки Т. (описание в тексте).



**Figure 3. Echocardiography of patient T.**

**Рисунок 3. Эхокардиография пациентки Т.**

кинезом его свободной стенки, левый желудочек не расширен, его фракция выброса составила 65%. Присутствовала гипертрофия стенок левого желудочка до 12 мм с нарушением его диастолической функции (Е/А 1,97) в рамках не в полной мере, контролируемой на протяжении многих лет гипертонической болезни. Обращали на себя внимание расширение ствола легочной артерии (2,8 см) и признаки значительной легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 69 мм рт.ст., диастолическое давление 19 мм рт.ст.). Отмечались трикуспидальная регургитация 2 степени (скорость регургитации 3,2 м/с), легочная регургитация 1-2 степени.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости визуализировалась увеличенная в сагиттальном размере печень, свободной жидкости в брюшной полости не выявлено.

Для уточнения природы легочной гипертензии проведена мультиспиральная компьютерная томография легких (МСКТ) с внутривенным контрастированием (рис. 4), при которой данных за тромбоэмболию ле-

гочной артерии не получено, однако воздушность легочной ткани была диффузно неравномерно снижена за счет множественных зон повышения плотности по типу «матового стекла» (плотность легочной паренхимы до 660 едН). На этом фоне, больше в базальных отделах определялись множественные воздушные ловушки. Такая МСКТ-картина может быть обусловлена гиперсенситивным пневмонитом или десквамативной интерстициальной пневмонией. Проведена бодиплетизмография, при которой отмечены признаки рестриктивных вентиляционных нарушений легкой степени (форсированная жизненная емкость легких 70%), признаки нерезко выраженной гипервоздушности легочной ткани (остаточный объем / остаточная емкость легких = 0,52 при остаточном объеме 93%), легкое снижение диффузионной способности легких ( $DL_{\text{сосог}} = 67\%$ ). Пациентка была проконсультирована торакальным хирургом, член-корр. РАН В.Д. Паршиным: риск торакоскопической биопсии легкого для морфологической верификации поражения легких представляется неоправданно высоким с учетом степени ле-

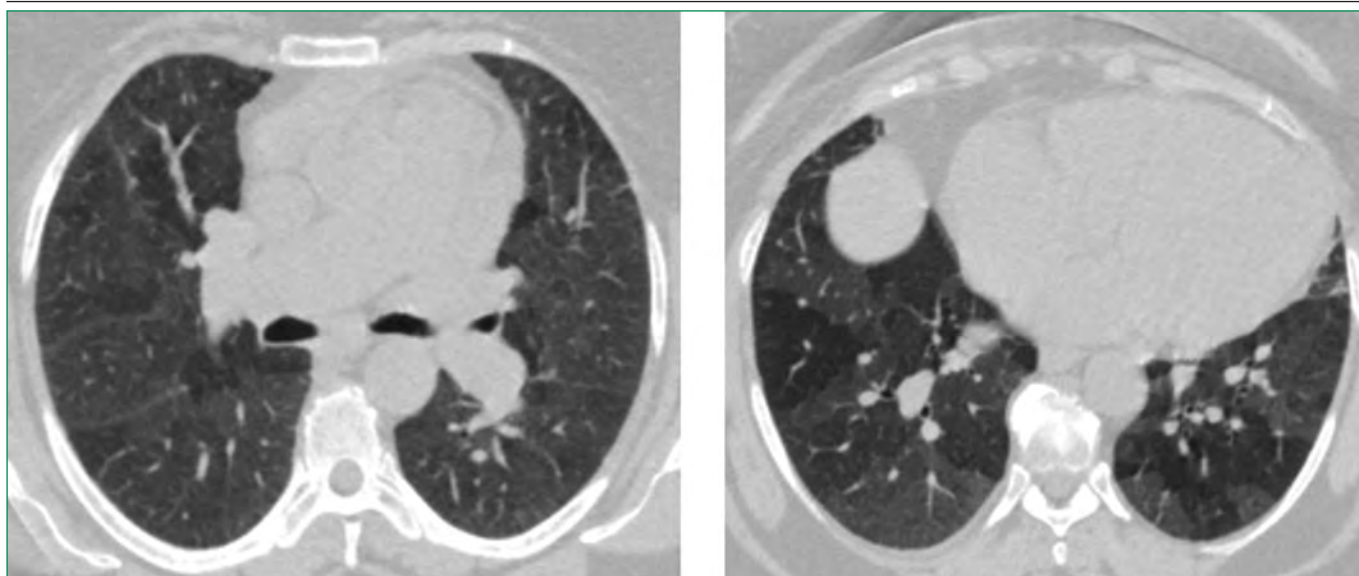


Figure 4. Multispiral computed tomography of the chest of patient T. (description in the text).

Рисунок 4. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Т. (описание в тексте).

гочной гипертензии, риском кровотечения выше среднего (в связи с болезнью Рандю-Ослера-Вебера), процедура может выполняться только по жизненным показаниям. Принято решение о проведении пульс-терапии преднизолоном внутривенно 240 мг/сут в течение 3-х дней с последующим переходом на пероральный прием глюкокортикоидов. Контрольная МСКТ после курса терапии показала небольшую отрицательную динамику изменений в легких в виде повышения плотности легочной паренхимы в зонах «матового стекла».

Клинический диагноз был сформулирован как: Болезнь Рандю-Ослера-Вебера: геморрагический синдром с частыми носовыми кровотечениями. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД, высокого риска. Нарушения ритма сердца: наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия. Тяжелая легочная гипертензия. Дыхательная недостаточность II степени. Хроническое легочное сердце в фазе субкомпенсации. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса IIБ стадии, 3 функциональный класс по NYHA. Железодефицитная анемия легкой степени, длительно леченная препаратами железа. Ожирение 2 степени.

Проводился поиск возможной причины сердечной недостаточности. Несмотря на адекватную терапию хронической сердечной недостаточности и анемии, пациентка отмечала сохранение слабости, SpO<sub>2</sub> оставалась сниженной. При эхокардиографии зарегистрированы высокая легочная гипертензия, перегрузка правых отделов сердца. С целью выявления причины легочной гипертензии выполнена МСКТ легких с внутривенным контрастированием. МСКТ-картина и данные бодиплетизмографии соответствовали интерстици-

альному характеру поражения легких, однако от морфологической верификации было решено воздержаться. С учетом отсутствия ответа на терапию глюкокортикоидами диагноз интерстициального заболевания легких был отвергнут. Нормальный уровень D-димера и данные МСКТ позволили исключить тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии. Пациентка была проконсультирована генетиком, проф. Е.В. Заклязьминской, взята кровь для проведения ДНК-диагностики в гене *ENG*. Кроме того, проконсультирована доцентом кафедры пульмонологии к.м.н. Н.А. Царевой – подтверждено предположение о прямой патогенетической связи легочной гипертензии и изменений по типу «матового стекла» с болезнью Рандю-Ослера-Вебера, рекомендованы анализы крови на антинуклеарный фактор и антитела к ДНК-топоизомеразе I (анти-Scl-70; для исключения редкой формы склеродермии) с последующим включением в программу лечения легочной гипертензии антагонистом эндотелиновых рецепторов мацитентаном.

В качестве терапии пациентка получала бисопролол 5 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, фуросемид 60-80 мг/сут внутривенно с переходом на пероральный прием фуросемида 120 мг/сут, омепразол 40 мг/сут, железа карбоксимальтозат 500 мг/сут №1, преднизолон внутривенно 240 мг/сут №3, метилпреднизолон 24 мг/сут – 2 дня после пульс-терапии с последующей постепенной отменой. В связи с дыхательной недостаточностью проводились ингаляции увлажненного кислорода. Во избежание подъемов АД, которые провоцируют носовые кровотечения, усилена антигипертензивная терапии (добавлен амлодипин). Прием фуросемида проводился под контролем суточного диуреза.

В результате достигнут положительный диурез +400-500 мл/сут. Постгеморрагическая анемия скорректирована внутривенной инфузией 500 мг железа карбоксимальтозата. Концентрация гемоглобина при выписке – 122 г/л. В результате проведенного лечения отмечена положительная динамика в виде значительного уменьшения одышки, регресса отеков нижних конечностей, АД и ЧСС установились на целевом уровне.

После выписки из стационара были сданы анализы крови на антинуклеарный фактор и антитела к ДНК-топоизомеразе I (анти-Scl-70), данных за наличие склеродермии получено не было, пациентке был назначен мацитентан, однако от его применения пациентка воздержалась в связи с тем, что анемия фигурировала в инструкции как один из частых побочных эффектов. Состояние пациентки оставалось стабильным до августа 2020 г., когда остро выросла одышка и бригадой скорой медицинской помощи больная была госпитализирована в отделение реанимации больницы по месту жительства, где, спустя несколько часов, умерла. Причина смерти при аутопсии расценена как астматический статус, бронхиальная астма.

## Обсуждение

В данном клиническом случае сочетается болезнь Рандю-Ослера-Вебера и тяжелая легочная гипертензия с интерстициальным поражением легких. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) сама по себе также является достаточно редким заболеванием с частотой 15-25 случаев на миллион [6]. В основе развития первичной ЛАГ в 75% случаев лежат мутации в гене рецептора костного морфогенетического белка 9 типа *BMPR2* [7], однако в остальных 25% мутации выявляются в иных генах, в том числе *ACVLR1*, *ENG*, *SMAD4*, и *GDF2*, ассоциированных с НГТ [8]. Именно с общей генетической основой, ведущей к нарушению микроангиогенеза, связано формирование перекрестного фенотипа, при котором сочетаются НГТ и ЛАГ [9]. В ряде случаев первым проявлением заболевания становится именно ЛАГ, и лишь в дальнейшем ставится диагноз НГТ [10, 11]. В нашем случае наоборот пациентка длительно страдала НГТ, а первые проявления ЛАГ развились спустя 30 лет после дебюта болезни Рандю-Ослера-Вебера. Причем, появление признаков застоя по большому кругу кровообращения было сперва спровоцировано анемией, и в дальнейшем симптомы сердечной недостаточности нарастали на фоне новых эпизодов кровопотери, усугубляющих железодефицит. Генетический дефект, ставший причиной сочетания НГТ и ЛАГ у пациентки, пока не установлен. На данный момент, в связи с ограниченными финансовыми возможностями, проведен только анализ гена *ENG*, мутации в котором обнаружены не были, однако

посмертно планируется оценить и другие три гена, ассоциированные с НГТ, а при отсутствии в них мутаций, выполнить полноэкзомное секвенирование.

Еще одна особенность представленного клинического случая – интерстициальное поражение легких. Эти изменения не являются, по всей видимости, ни самостоятельным интерстициальным заболеванием легких, поскольку не было получено ответа на пульс-терапию глюкокортикостероидами, ни пневмонией, т.к. полностью отсутствовали аускультативные изменения, кашель и провоспалительные изменения в крови. Вероятно, изменения по типу «матового стекла» обусловлены перераспределением крови в рамках болезни Рандю-Ослера-Вебера в сочетании с высокой легочной гипертензией. В литературе описан лишь один случай сочетания НГТ, ЛАГ и интерстициального поражения легких: это женщина 65 лет с семейной формой НГТ с ранним дебютом; проявления сердечной недостаточности, как и в нашем случае, возникли довольно поздно, в 50 лет, а при МСКТ, выполненной в 65 лет для исключения артериовенозных мальформаций в легких, были выявлены изменения по типу «матового стекла» [12]. К сожалению, ДНК-диагностика этой пациентке не проводилась.

Лечение пациентов с НГТ, помимо профилактики и своевременной остановки кровотечений, не разработано. Есть лишь экспериментальные работы, демонстрирующие эффект от препаратов, способных ингибировать патологический ангиогенез, таких как бевацизумаб, ингибиторы тирозин-киназы, а также такролимус и сиролимус [2]. Данные относительно лечения легочной гипертензии у пациентов с НГТ ограничены, однако имеются данные, демонстрирующие хороший ответ на стандартное лечение ЛАГ [9]. Одной из перспективных молекул для лечения сочетания НГТ и ЛАГ считается регулятор транскрипции *ID3*, т.к. он патогенетически связан с каскадами, ведущими к развитию обоих заболеваний, однако это требует дальнейшего изучения [13, 14].

Смерть пациентки, наиболее вероятно, наступила не от астматического статуса, т.к. больная никогда не страдала бронхиальной астмой, а от значительного повышения давления в системе легочной артерии, что могло привести к отеку легких. Возможно, проведение ЛАГ-специфической терапии (от которой пациентка воздержалась) могло бы отсрочить или даже предотвратить неблагоприятный исход.

Описанный нами клинический случай имеет ряд ограничений, связанных с техническими возможностями: не проводились катетеризация сердца, определение уровня натрийуретического пептида и полноэкзомное секвенирование. В связи с выраженной общей слабостью пациентки, обусловленной анемией, не был выполнен тест с шестиминутной ходьбой. Это

затрудняющую оценку класса ЛАГ и определение прогноза, однако последнее, с учетом летального исхода, на момент описания данного клинического случая утратило свою актуальность.

## Заключение

Болезнь Рандю-Ослера-Вебера, помимо сосудистых проявлений, может манифестировать высокой легочной гипертензией и интерстициальным поражением легких. Прогноз при НГТ в сочетании с ЛАГ определяется не

только интенсивностью кровотечений, но и степенью выраженности легочной гипертензии, которую необходимо своевременно выявлять и лечить при помощи ЛАГ-специфической терапии. Интерстициальное поражение легких при болезни Рандю-Ослера-Вебера является проявлением основного заболевания и не требует отдельного лечения.

**Отношения и Деятельность.** Нет.

**Relationships and Activities.** None.

## References / Литература

1. Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):237-54. DOI:10.1016/j.otc.2017.09.017.
2. Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1-10. DOI:10.1186/S13023-019-1281-4.
3. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(7):860-71. DOI:10.1038/EJHG.2009.35.
4. David L, Mallet C, Mazerbourg S, et al. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) in endothelial cells. *Blood.* 2007;109(5):1953-61. DOI:10.1182/BLOOD-2006-07-034124.
5. Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost.* 2010;8(7):1447-56. DOI:10.1111/J.1538-7836.2010.03860.X.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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 (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHV317.
7. Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D13-21. DOI:10.1016/J.JACC.2013.10.035.
8. Tillet E, Bailly S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet.* 2015;5:456. DOI:10.3389/fgene.2014.00456.
9. Vorselaars VMM, Hosman AE, Westermann CJJ, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3203. DOI:10.3390/IJMS19103203.
10. Ishiwata T, Terada J, Tanabe N, et al. Pulmonary arterial hypertension as the first manifestation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Intern Med.* 2014;53(20):2359-63. DOI:10.2169/internalmedicine.53.2850.
11. Yokokawa T, Sugimoto K, Kimishima Y, et al. Pulmonary Hypertension and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related to an ACVRL1 Mutation. *Intern Med.* 2020;59(2):221-7. DOI:10.2169/INTERNALMEDICINE.3625-19.
12. Jain D, Viswanathan S, Ramasamy C. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia with Unusual Associations. *Cureus.* 2015;7(6):1-4. DOI:10.7759/CUREUS.278.
13. Avecilla V. Effect of Transcriptional Regulator ID3 on Pulmonary Arterial Hypertension and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Int J Vasc Med.* 2019;2019:2123906. DOI:10.1155/2019/2123906.
14. Kim JH, Peacock MR, George SC, et al. BMP9 induces EphrinB2 expression in endothelial cells through an Alk1-BMPRII/ActRII-ID1/ID3-dependent pathway: implications for hereditary hemorrhagic telangiectasia type II. *Angiogenesis.* 2012;15(3):497-509. DOI:10.1007/S10456-012-9277-X.

### Сведения об Авторах/About the Authors

**Лутوخина Юлия Александровна** [Yulia A. Lutokhina]  
eLibrary SPIN 7061-5028 ORCID 0000-0002-7154-6794  
**Благова Ольга Владимировна** [Olga V. Blagova]  
eLibrary SPIN 7672-5142 ORCID 0000-0002-5253-793X

**Савина Полина Олеговна** [Polina O. Savina]  
eLibrary SPIN 9567-4830 ORCID 0000-0002-1854-5725  
**Заклязьминская Елена Валерьевна** [Elena V. Zaklyazminskaya]  
eLibrary SPIN 9080-7523 ORCID 0000-0002-6244-9546

# ТОЧКА ЗРЕНИЯ

## Коронарная микрососудистая дисфункция: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение

Трисветова Е.Л.\*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

У значительного числа пациентов с симптомами стенокардии или инфаркта миокарда с ишемическими изменениями в миокарде по результатам инструментальных методов исследования отсутствует гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий. В этих случаях как причину ишемической болезни сердца рассматривают вазоспастическую стенокардию или микрососудистую дисфункцию. Коронарная микрососудистая дисфункция (КМД) обусловлена несколькими патологическими механизмами, вызывающими структурные и функциональные нарушения в микрососудистом русле сердца. Клинические группы КМД включают стенокардию и ишемию миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (первичная КМД), в сочетании с обструктивным атеросклерозом коронарных сосудов, при поражении миокарда и ятрогенного характера. Диагностика микрососудистых нарушений проводится на основании результатов неинвазивных и инвазивных методов, позволяющих уточнить характер изменений и выбрать эффективное немедикаментозное и медикаментозное лечение. Прогноз при КМД неблагоприятный, обусловлен развитием сердечно-сосудистых осложнений и смерти, высоким риском инвалидности, снижением качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** микрососудистая дисфункция, коронарные артерии, микрососудистая стенокардия, диагностика, лечение.



**Для цитирования:** Трисветова Е.Л. Коронарная микрососудистая дисфункция: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):186-196. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-02. EDN EBBHLZ

### Coronary Microvascular Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment

Trisvetova E.L.\*

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

In a significant number of patients with symptoms of angina pectoris or myocardial infarction with ischemic changes in the myocardium, according to the results of instrumental research methods, there is no hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries. In these cases, vasospastic angina or microvascular dysfunction is considered the cause of coronary heart disease. Coronary microvascular dysfunction is caused by several pathological mechanisms that cause structural and functional disorders in the microvascular bed of the heart. Clinical groups of coronary microvascular dysfunction include angina pectoris and myocardial ischemia without obstructive coronary artery disease (primary coronary microvascular dysfunction), in combination with coronary atherosclerosis, with myocardial damage and iatrogenic nature. Diagnostics of microvascular disorders is carried out on the basis of the results of non-invasive and invasive methods, which make it possible to clarify the nature of the changes and choose an effective non-drug and drug treatment. The prognosis for coronary microvascular dysfunction is poor, due to the development of cardiovascular complications and death, a high risk of disability, and a decrease in the quality of life of patients.

**Keywords:** microvascular dysfunction, coronary arteries, microvascular angina, diagnostics, treatment.

**For citation:** Trisvetova E.L. Coronary Microvascular Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):186-196. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-02. EDN EBBHLZ

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): trisvet-47@mail.ru

### Введение

В одном из клинических сценариев хронических коронарных синдромов, понятие о которых предложено Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2019 г., описана стенокардия, основу которой составляют микрососудистые нарушения. В практической деятельности в течение многих лет применяют термин «микрососудистой стенокардии», включенный в клиническую классификацию стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Исследования с выполнением коронарной ангиографии больших контингентов па-

циентов с ангинозной болью в грудной клетке показали, что в половине случаев коронарные артерии не изменены или с незначимыми (<50%) гемодинамическими изменениями, обусловленными атеросклеротическим поражением сосуда. В этих случаях предложено рассматривать один из патофизиологических вариантов стенокардии – вазоспастическую или микрососудистую. Коронарная микрососудистая дисфункция (КМД) возникает как самостоятельная форма ИБС или в сочетании с обструктивным поражением коронарных артерий, при поражении миокарда либо под влиянием других факторов. Характерными признаками КМД являются структурные и функциональные изменения коронарных артериол и капилляров, повышенная чувствительность

Received/Поступила: 14.12.2021

Review received/Рецензия получена: 17.01.2022

Accepted/Принята в печать: 17.01.2022

к вазоконстрикторным стимулам и ограниченная вазодилатационная способность микрососудов. Диагностика проводится преимущественно с применением инструментальных визуализирующих методов: трансторакальная эхокардиография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, а также внутрикоронарных тестов на вазореактивность. Лечение начинают с изменения образа жизни и контроля факторов риска. Применение антиангинальных, гиполипидемических препаратов обсуждается индивидуально.

## Эпидемиология

За истекшие 10-15 лет описание КМД (кардиальный синдром Х, микрососудистая стенокардия) как причины стенокардии у пациентов, часто встречалось в публикациях. Поскольку стандартизация диагностических критериев КМД проведена в 2014-2015 гг., в более ранних исследованиях не отмечалось единого подхода в выявлении патологии. Исследователи нередко диагностировали КМД случайно при наличии болевого синдрома, характерного для типичной или нетипичной стенокардии и результатов ангиографического исследования, свидетельствующих об отсутствии гемодинамически значимого поражения коронарных артерий. В табл. 1 указано количество исследованных пациентов в разные годы авторами, применявших различные методы диагностики КМД для оценки распространенности у мужчин и женщин. Во многих исследованиях отмечали, что у пациентов с ангинозной болью в грудной клетке при коронароангиографии (КАГ) в 10-30% случаев не обнаруживали гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [1]. В одном из ранних исследований пациентов со стенокардитической болью в грудной клетке и нормальными коронарными артериями при КАГ в 59% случаев (n=120; 158 женщин и 45 мужчин в возрасте 17-78 лет) вы-

явлены патологические реакции на вазодилатирующие препараты (аденозин и ацетилхолин), свидетельствующие о КМД (см. табл. 1) [2]. В другом исследовании при оценке резерва коронарного кровотока (CFR – coronary flow reserve) методом трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) у женщин (средний возраст 52,9 года) с болевым синдромом подобным стенокардии и ангиографически не измененными коронарными артериями в 40% случаев выявили снижение показателя как проявление микрососудистой дисфункции. При многомерном регрессионном анализе единственным независимым предиктором КМД оказался показатель толщины эпикардального жира, чувствительность которого для обнаружения CFR < 2 составила 85% и специфичность 75% (p<0,0001) [3].

S.E. Reis и соавт. оценивали синдром ишемии у женщин со стенокардией без обструктивного поражения коронарных артерий с помощью теста с внутрикоронарным введением аденозина. Признаки КМД со снижением скорости коронарного кровотока выявили у 47% пациентов, при этом связи с уровнем гормонов, липидов крови, артериальным давлением и фракцией выброса левого желудочка авторы не обнаружили [4].

В выполненных за истекшие годы исследованиях указывают на различную частоту проявлений КМД у мужчин и женщин, вместе с тем большая распространенность заболевания отмечена у женщин в постменопаузальном периоде (см. табл. 1) [5, 6]. E. Aribas и соавт. выполнили систематический обзор с целью определения распространенности КМД. Авторы отметили, что в 20 исследованиях по результатам неинвазивных тестов при предположении о наличии КМД (стабильная стенокардия при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий) средняя распространенность составила 43%, с использованием неинвазивных и инвазивных тестов – 28%, достоверный диагноз КМД установлен в 30% случаев. Соотношение

Table 1. Prevalence of coronary microvascular dysfunction in studies with different testing methods

Таблица 1. Распространенность КМД в исследованиях с разными методами тестирования

Автор	Год	Тест	n	Распространенность КМД, %		
				Общая	Мужчины	Женщины
D. Yasdai, и соавт. [2]	1998	Тест на коронарную реактивность	203	59	-	-
S.E. Reis, и соавт. [4]	2001	Тест на коронарную реактивность	159	47	-	47
L.E. Sade, и соавт. [3]	2009	ТТЭхоКГ (CFR < 2)	68	40	-	40
R. Sikari и соавт. [5]	2009	ТТЭхоКГ (CFR < 2)	394	22	25	19
A. Cassar, и соавт. [6]	2009	Тест на коронарную реактивность	367	63	61	65
J. Wei, и соавт. [2]	2012	Тест на коронарную реактивность	293	49	-	49
V.L. Murti, и соавт. [8]	2014	ПЭТ (CFR < 2)	1218	53	51	54
J.D. Sara, и соавт. [9]	2015	Тест на коронарную реактивность	1439	64	60	66
N.D. Migind, и соавт. [10]	2016	ТТЭхоКГ (CFR < 2)	919	26	-	26

CFR – резерв коронарного кровотока, КМД – коронарная микрососудистая дисфункция, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, ТТЭхоКГ – трансторакальная доплеровская эхокардиография

мужчин и женщин составило 1:2,5 [11]. Таким образом, распространенность КМД была существенной, вместе с тем ее значение зависит от применяемых методов диагностики и участвующих в исследовании контингентов пациентов. В настоящее время отсутствуют доказательства о наиболее информативном инструментальном методе диагностики КМД.

## Клинические симптомы и признаки

У пациентов с КМД возникает типичная, вероятная стенокардия или появляются симптомы эквивалентные приступу стенокардии. Характерными субъективными ощущениями пациентов являются дискомфорт или боль в грудной клетке и/или одышка, появляющиеся при физическом либо эмоциональном напряжении. Боль возникает изредка после прекращения нагрузки или в покое, по характеру давящая или колющая, различная по продолжительности – короткая или в виде длительного дискомфорта в области сердца. Нитроглицерин редко оказывает эффект во время болевого приступа [8, 12]. У некоторых пациентов в отсутствии болевого синдрома в грудной клетке КМД диагностируют инструментальными методами [8, 9].

Факторы риска традиционные для сердечно-сосудистых заболеваний: дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, выявляют часто у пациентов с КМД [13]. В исследовании iPOWER (ImProve diagnOsis and treatment of Women with angina pEctoris and micRo vessel disease) участвовали 963 женщины со стенокардией без гемодинамически значимых нарушений в коронарных артериях [10]. В 26% случаев выявлено снижение CFR < 2 и диагностирована КМД. К факторам риска пациентов с КМД отнесли возраст (постменопаузальный период), курение, артериальную гипертензию, низкий уровень липопротеидов высокой плотности и тахикардию [10, 14].

По мнению L. Badimon и соавт., к основным факторам риска КМД при хроническом коронарном синдроме с необструктивным поражением коронарных сосудов относится дислипидемия, ожирение, метаболический синдром и диабет [15].

## Определение, диагностические критерии, классификация

КМД рассматривают как многофакторный синдром с вовлечением сосудистых компартаментов диаметром < 500 мкм с клиническими проявлениями стенокардии, ишемическими изменениями при электрокардиографическом исследовании, отсутствием обструкции коронарных артерий и с признаками, характерными для нарушения функции микрососудистого русла миокарда [16].

Стандартизация диагностических критериев КМД разработана и согласована на саммитах (2014-2015 гг.) Международной исследовательской группы по коронарным вазомоторным расстройствам (COVADIS – Coronary Vasomotor Disorders International Study Group). В диагностике КМД учитывают следующие признаки:

- наличие симптомов, указывающих на ишемию миокарда;
- объективные признаки ишемии миокарда, выявленные имеющимися на данный момент методами;
- отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий (< 50% уменьшение диаметра коронарной артерии) и/или фракционный резерв кровотока (FFR – fractional flow reserve) < 0,80;
- подтверждение снижения CFR и/или индуцируемого спазма микрососудов [16-18].

Клинические группы заболеваний и состояний, при которых определяют КМД, указаны в табл. 2. В каждой из четырех клинических групп заболеваний и состояний с микрососудистой дисфункцией в ответ на воздействие факторов риска, единичных или комбинации, разви-

Table 2. Clinical groups and mechanisms of coronary microvascular dysfunction development

Таблица 2. Клинические группы и механизмы развития КМД

Группы	Механизмы развития
(1) в отсутствие заболеваний миокарда и обструктивной ИБС (первичная)	Ремоделирование сосудов, эндотелиальная дисфункция, дисфункция гладкой мускулатуры, обусловленные традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний
(2) при заболеваниях миокарда без обструктивной ИБС (миокардиты, кардиомиопатии, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда)	Ремоделирование сосудов, дисфункция гладких мышц, экстрамуральная компрессия сосудов, уменьшение времени диастолической перфузии (↑внутримиокардиального давления или отек тканей), инфильтрация сосудистой стенки, редификация сосудов, периваскулярный фиброз
(3) при обструктивной ИБС (стабильной или ОКС)	Эндотелиальная дисфункция, дисфункция гладкой мускулатуры, обструкция просвета (микроэмболизация)
(4) ятрогенная, обусловленная интервенционными процедурами	Обструкция просвета (микроэмболизация бляшками и остатками тромба) после реваскуляризации, вегетативная дисфункция
ИБС – ишемическая болезнь сердца, КМД – коронарная микрососудистая дисфункция, ОКС – острый коронарный синдром	

ваются функциональные и/или структурные изменения, вызывающие снижение коронарного резерва.

Функциональные изменения обусловлены нарушением вазодилатации или вазоспазмом микрососудов. Патологическая вазодилатация появляется в результате эндотелий-зависимых или эндотелий-независимых механизмов с участием вазоактивных факторов, регулируемых клетками эндотелия и вегетативной нервной системой [16]. Вазоспазм развивается из-за повышения концентрации циркулирующих эндогенных вазоконстрикторов, гиперреактивности коронарных артериол, адренергического гипертонуса (рис. 1) [13].

Структурные нарушения, возникающие при КМД, включают ремоделирование артериол и капилляров с уменьшением просвета сосуда, развитие периваскулярного фиброза, оказывающего давление извне на стенки сосудов, редификацию сосудов, характерную для гипертрофированного миокарда, отек и инфильтрацию мышцы сердца при миокардите и инфильтративных кардиомиопатиях [13].

Группу 1 описывают как первичную КМД, возникающую при наличии факторов риска, под влиянием которых активируются проявления оксидативного стресса, происходит усиление синтеза активных форм кислорода, с последующей воспалительной реакцией, и снижением активности оксида азота, вызывающих нарушения функции эндотелия и гладкомышечных клеток стенок коронарных артериол, способствующих функциональным и структурным расстройствам в микроциркуляторном русле [19]. Активация RhoA/Rho – киназы, участвующей в развитии КМД, также приводит

к выработке реактивных форм кислорода, повышению активности эндотелина-1 и провоспалительному эффекту, вызывающих вазоконстрикцию. Еще один фактор – снижение экспрессии антиоксидантных ферментов, повышение синтеза провоспалительных цитокинов, способствует активации эндотелиальных клеток, повышению адгезии тромбоцитов и лейкоцитов и появлению эндотелиальной дисфункции (см. рис. 1) [13].

При длительном воздействии факторов риска микрососудистая дисфункция развивается независимо от нарушений функции эндотелия. В случае наличия обструктивного поражения крупных коронарных артерий при ИБС микрососудистую дисфункцию рассматривают как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [20]. Существование микрососудистой дисфункции, не проявляющейся стенокардией, нередко инициирует развитие обструктивного поражения эпикардальных коронарных артерий с образованием атеросклеротических бляшек и тромботических осложнений (рис. 2).

В группу 2 включают заболевания миокарда (дилатационная, гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомиопатия, возникающая вследствие клапанной дисфункции с гемодинамическими нарушениями и т.п.), состояния и заболевания, сопровождающиеся гипертрофией миокарда (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение) с развитием гипертрофии кардиомиоцитов, появлением интерстициального и периваскулярного фиброза, снижением плотности распределения капилляров (редификация) и повышением жесткости стенок артерий [21-23]. Вследствие

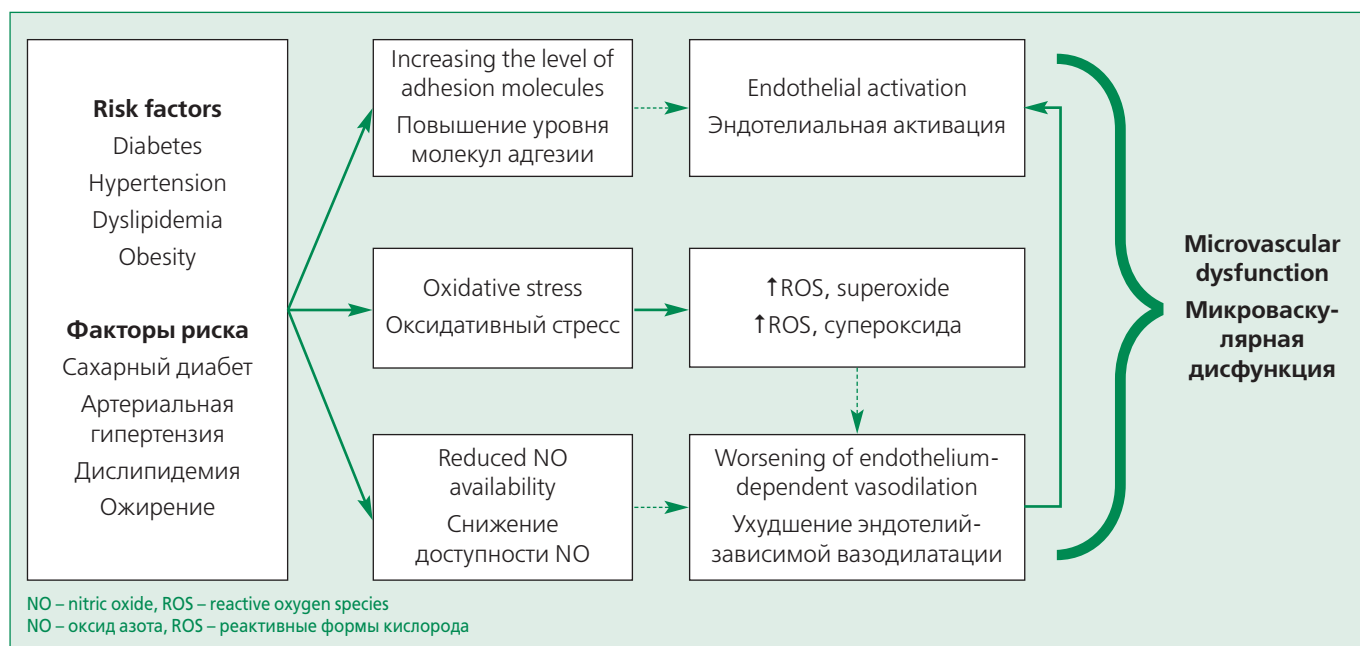


Figure 1. Risk factors influencing the development of coronary microvascular dysfunction

Рисунок 1. Факторы риска, влияющие на развитие КМД

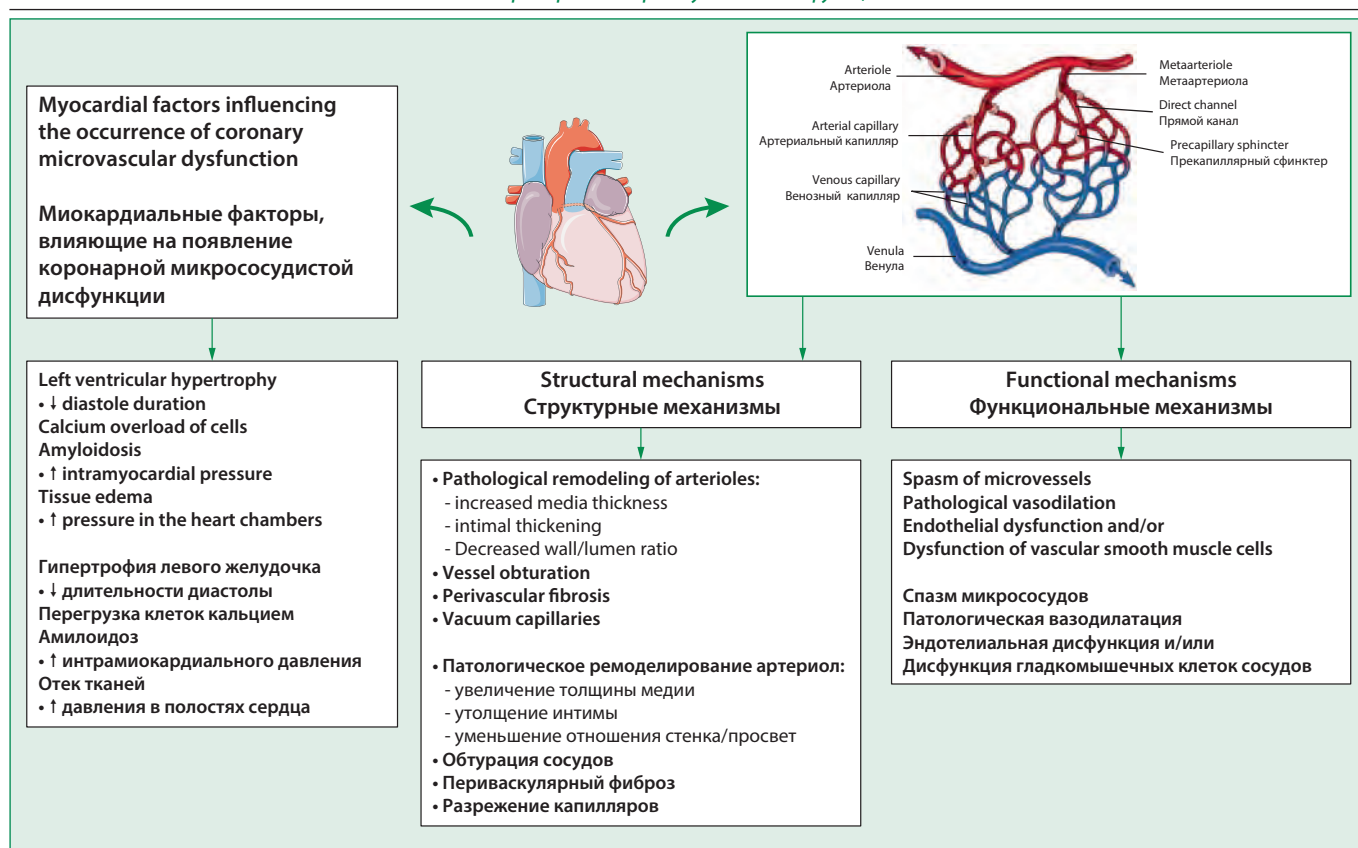


Figure 2. Structural and functional mechanisms of coronary microvascular dysfunction development  
Рисунок 2. Структурные и функциональные механизмы развития КМД

возникших нарушений диффузия газов из-за разрежения капилляров затруднена, повышенная потребность миокарда в кислороде не удовлетворяется доставкой, появляются признаки ишемии миокарда.

В группе 3 описывают микроваскулярную дисфункцию при обструктивном поражении коронарных артерий. При стабильном течении ИБС или остром коронарном синдроме степень и тяжесть микрососудистой дисфункции в постстенотических участках определяют вариабельность клинически манифестирующей ишемии миокарда [23].

Так доказано, что после успешной чрескожной коронарной ангиопластики и установки стента, симптомы стенокардии могут сохраняться из-за наличия микрососудистой дисфункции [18]. У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST микрососудистая дисфункция в постстенотическом регионе оказывает влияние на взаимодействие сосудистой стенки с повышением активности тромбоцитов, воспаление и нарушения кровотока [23, 24].

Группа 4 включает пациентов после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с микрососудистой дисфункцией, развившейся в результате микроэмболизации остатками атеросклеротической бляшки или тромба, вызывающих обструкцию просвета сосуда. Сосудосуживающий эффект появляется после

ЧКВ в связи с повышением активности альфа-адренорецепторов и, вследствие того, повышением резистентности микрососудов [23].

В случае острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства микрососудистая дисфункция в области миокарда, кровоснабжаемого повторно открывшейся инфаркт-связанной артерией, приводит к феномену «no-reflow» в 5-50% случаев [23]. Феномен «no-reflow» обусловлен структурными и функциональными нарушениями микроциркуляции и внесосудистой компрессией. Отек эндотелия, микроагрегаты, состоящие из нейтрофилов и тромбоцитов, могут вызывать обструкцию сосудов, усугубляющуюся под влиянием оксидативного стресса, цитокинов, вегетативного дисбаланса и дистальных эмболов. К тому же возникает компрессия интрамуральных сосудов вследствие интерстициального отека и кровоизлияний из-за выхода лейкоцитов из кровеносного русла, набухание кардиомиоцитов и сокращение миофибрилл.

Различные механизмы, участвующие в развитии КМД, у всех групп пациентов появляются последовательно или одновременно.

В развитии КМД участвуют внесосудистые механизмы, которые включают повышение частоты сердечных сокращений, уменьшение времени диастоли-

ческой перфузии, снижение артериального давления и компрессию сосудов во время систолы, наиболее выраженную в эндокарде [21].

## Объективизация ишемии миокарда

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов пациентам с признаками предстеновой вероятности наличия ИБС с не-обструктивными изменениями коронарных артерий рекомендовано пройти неинвазивное диагностическое обследование [18]. Ишемию миокарда необходимо подтвердить результатами ЭхоКГ исследования в покое и в условиях стресса, при неинвазивной визуализации, оценивая перфузию миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Признаками ишемии миокарда считают смещение сегмента ST на ЭКГ, появление приступа стенокардии, преходящие дефекты перфузии миокарда (в 20-30% случаев), аномалии движения стенок (гипокинезия) встречаются редко [20]. В настоящее время *in vivo* ни один из диагностических методов не рассчитан на визуализацию анатомических особенностей коронарной микроциркуляции, поэтому оценка основывается на результатах исследования миокардиального кровотока и CFR. В табл. 3 представлены методы исследования и признаки, указывающие на наличие КМД.

Диагноз определенной КМД возможен в случае выявления всех четырех критериев, подозрение на КМД – в случае обнаружения критериев 1, 2, критерия 3 (а) или 4 (б) [16].

## Методы диагностики КМД

Диагностика КМД проводится на основании жалоб, данных анамнеза с выявлением факторов риска и результатов комплексного обследования инвазивными и неинвазивными инструментальными методами. В случае подозрения на КМД рекомендуют не ограничиваться выявленными симптомами стенокардии и результатами КАГ, необходимо выполнить доступный спектр исследований [24].

Ишемию миокарда выявляют по результатам нагрузочных тестов и мониторингирования ЭКГ. При проведении ЭКГ с нагрузкой (велозергометрия) признаком ишемии миокарда является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST с амплитудой  $\geq 1$  мм в двух соседних отведениях, локализующейся в  $\geq 60$ -80 миллисекундах от конца комплекса QRS (от точки J) во время или вскоре после прекращения нагрузки. В случае вазоспазма на высоте нагрузки определяют транзиторный подъем сегмента ST не менее чем на 0,1 мВ в двух и более отведениях.

Оценка микрососудистой дисфункции проводится по результатам исследования нарушений микроцир-

Table 3. Clinical signs and results of the main instrumental studies, suggesting the presence of coronary microvascular dysfunction

Таблица 3. Клинические признаки и результаты основных инструментальных исследований, позволяющие предполагать наличие КМД

<b>1. Симптомы ишемии миокарда</b>
а) стенокардия покоя и/или напряжения
б) эквиваленты стенокардии (одышка)
<b>2. Отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий (уменьшение диаметра сосуда <math>&gt;50\%</math> или FFR 0,80) при выполнении</b>
а) КТА
б) инвазивной КАГ
<b>3. Объективные доказательства ишемии миокарда</b>
а) ишемические изменения на ЭКГ во время эпизода боли в грудной клетке
б) стресс-индуцированная боль в грудной клетке и/или ишемические изменения на ЭКГ при наличии или отсутствии преходящего дефекта перфузии миокарда и/или нарушения движения стенки миокарда
<b>4. Доказательства нарушения функции коронарных микрососудов</b>
а) нарушения резерва коронарного кровотока - CFR (пороговые значения в зависимости от использованного метода $\leq 2,0$ до $\leq 2,5$ )
б) спазм коронарных микрососудов, сопровождающийся признаками ишемии миокарда во время теста с ацетилхолином с отсутствием спазма эпикардиальных сосудов
в) патологический IMR $> 25$
г) феномен замедления коронарного кровотока, определяемого по числу кадров TIMI $> 25$
IMR – индекс микрососудистого сопротивления, FFR – фракционный резерв кровотока, КАГ – коронароангиография, КМД – коронарная микрососудистая дисфункция, КТА – компьютерная томография с ангиографией, ЭКГ – электрокардиограмма, TIMI – тромболитический индекс при инфаркте миокарда

куляции, определяемой по величине CFR и индекса микрососудистой резистентности (IMR – microvascular resistance index) методами трансторакальной доплеровской ЭхоКГ, МРТ или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ); и артериолярной дисрегуляции, выявляемой по функции эндотелия коронарной микроциркуляции методом селективного интракоронарного введения ацетилхолина [19, 24]. В случае дисфункции эндотелия сосудов или нарушения функции гладкомышечных клеток эндотелий-зависимый вазодилататор ацетилхолин вызовет спазм микрососудов и появление симптомов стенокардии, иногда с ишемическими изменениями на ЭКГ, снижением скорости коронарного кровотока [19].

Метод трансторакальной (или чреспищеводной) доплеровской ЭхоКГ служит скрининг-тестом для выявления значительных нарушений КМД. ЭхоКГ исследование позволяет определить CFR, представленного отношением скорости коронарного кровотока (в дис-

тальном отделе левой передней нисходящей артерии) во время максимальной коронарной вазодилатации, вызванной внутривенно введенным препаратом (аденозином или дипиридамолом) к скорости коронарного кровотока в покое. В нормальных условиях скорость коронарного кровотока увеличивается в 3-4 раза в ответ на повышенные потребности миокарда в кислороде. При КМД величина CFR – показателя, отражающего способность коронарного кровотока соответствовать метаболической потребности миокарда, снижается до  $<2-2,5$  (рис. 3) [25]. Применяемый при пробе дипиридабол (или аденозин) ингибирует фосфодиэстеразу, увеличивает концентрацию в клетке аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата, вызывающих расширение коронарных сосудов. Показатель CFR отражает способность к вазодилатации коронарных эпикардиальных и микрососудов, следовательно, необходимо оценивать и FFR, отражающего степень стеноза эпикардиальных артерий [26]. Результаты исследования резерва коронарного кровотока методом ЭхоКГ сопоставимы с показателями, полученными при инвазивных внутрикоронарных исследованиях с помощью доплеровского потока и ПЭТ [25, 27].

Помимо ЭхоКГ метода исследования для оценки CFR применяют инвазивный метод оценки, позволяющий измерять и коронарное микрососудистое сопротивление. Коронарное микрососудистое сопротивление выражается в виде IMR и наряду с коронарной микрососудистой функцией измеряется на основании записи скорости коронарного кровотока с использованием интракоронарной доплерографии в сочетании с устройством давления/термодилуции на фоне вве-

дения вазодилататора (аденозина или регадонозона) [19, 27].

CFR рассчитывается также, как при ЭхоКГ исследовании, на основании отношения значений среднего времени транзита при гиперемии и в покое. IMR определяют при максимальной гиперемии как произведение дистального коронарного давления на среднее время транзита. КМД указанным методом диагностируют при пороговых значениях  $IMR \geq 25$  и  $CFR < 2,0$  [18, 19].

Позднее предложен метод изучения коронарного кровотока, эпикардиальной и микрососудистой резистентности, основанный на термодилуции и непрерывном введении физиологического раствора через катетер (RayFlow) в коронарную артерию [2, 28].

Среди неинвазивных методов исследования коронарной микроциркуляции перфузионная ПЭТ является эталонным исследованием для количественной оценки кровотока миокарда, поскольку оценивается в мл/мин на г массы миокарда [18, 20]. ПЭТ выполняют в состоянии покоя и во время фармакологически индуцированной максимальной вазодилатации с использованием радиотрейсеров – низкомолекулярных препаратов  $^{13}N$ -аммоний,  $^{15}O$ -H<sub>2</sub>O и  $^{82}Rb$ , накопление которых в миокарде зависит от объемной скорости миокардиального кровотока. Метод позволяет выявлять повсеместное неоднородное распределение дефектов перфузии, не ограничивающихся зоной одной коронарной артерии. Дефекты перфузии указывают на нарушения расслабления гладких мышц стенок артериальных микрососудов и снижение коронарного кровотока у пациентов с незначимыми гемодинамически поражениями коронарных артерий [20, 21].

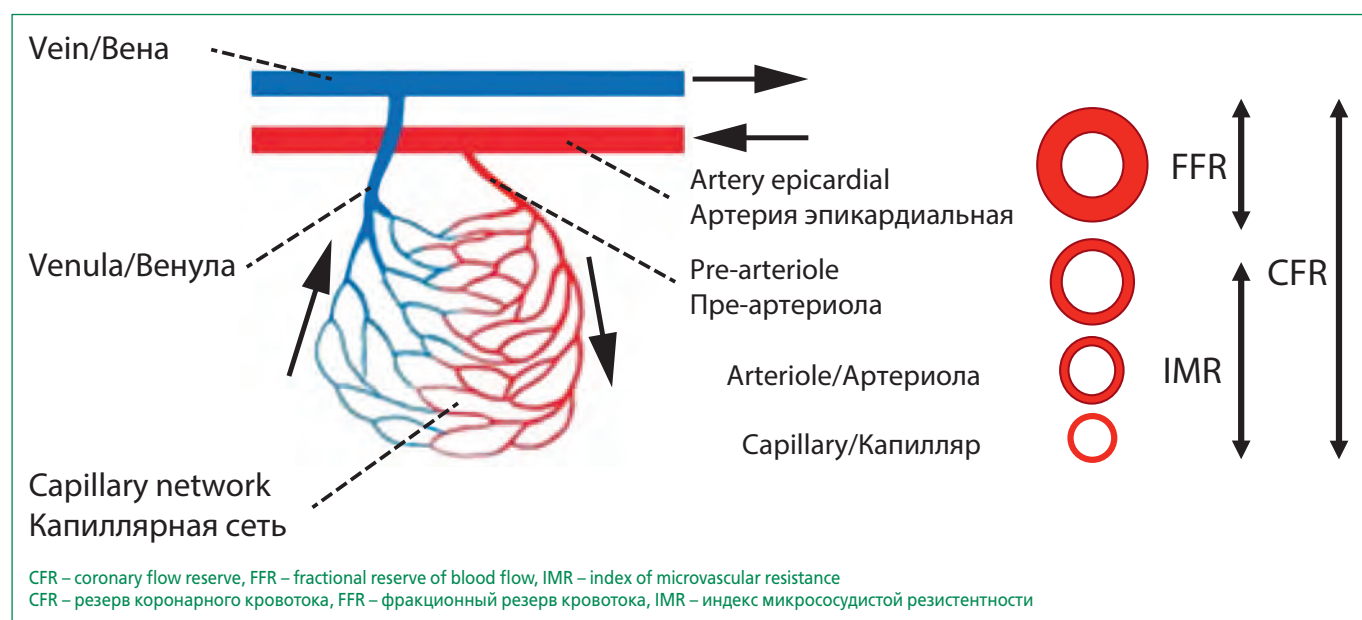


Figure 3. Functional components of diagnostic tests

Рисунок 3. Функциональные компоненты диагностических тестов

Методом компьютерной томографии и МРТ сердца с гадолинием оценивается индекс резерва перфузии миокарда (MPRI), т.е. помимо визуализации транзита контраста и выявления снижения перфузии с помощью кинетического моделирования рассчитывают количественные показатели в мл/мин/г [27]. Преимущества МРТ включают высокое пространственное разрешение, которое позволяет характеризовать трансмуральный кровоток миокарда, комплексную оценку структуры и функции сердца и сосудов, отсутствие ионизирующего излучения. MPRI является полуколичественной суррогатной результирующей, отражающей способность коронарных микрососудов к вазодилатации, и его величина  $\leq 1,84$  имеет диагностическое значение для прогноза при КМД [29, 30]. Величина  $MPRI \leq 1,47$  связана с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [31].

Показатели основных инструментальных методов исследования служат для дифференциальной диагностики микрососудистой и вазоспастической стенокардии. Согласно Рекомендациям ESC 2019 г. при подозрении на микроваскулярную стенокардию проводят следующие исследования:

- измерение резерва коронарного кровотока и/или микрососудистой резистентности у пациентов с сохраняющимися симптомами и ангиографически неизменными коронарными артериями, либо с умеренными стенозами и сохраненным моментальным резервом кровотока/FFR (Класс рекомендаций IIa уровень доказательности B);
- внутрикоронарное введение ацетилхолина с мониторингом ЭКГ во время ангиографии для оценки микрососудистого спазма в случае ангиографически неизмененных коронарных артерий, либо с умеренными стенозами и сохраненным моментальным резервом кровотока/фракционным резервом кровотока (Класс рекомендаций IIb уровень доказательности B);
- трансторакальную доплеровскую ЭхоКГ передней нисходящей коронарной артерии, МРТ и ПЭТ выполняют для неинвазивной оценки коронарного резерва кровотока (Класс рекомендаций IIb уровень доказательности B) [18].

## Лечение

Лечение КМД представляет сложную задачу из-за незначительного количества публикаций по эффективности проводимой терапии, малой выборки пациентов и гетерогенности контингентов, участвующих в исследованиях, отсутствия рандомизированных исследований [27].

В случае выявления факторов сердечно-сосудистого риска лечение при КМД направлено на коррекцию диагностированных нарушений липидного, углеводного

обмена, снижение массы тела, повышение физической активности, контроль артериального давления, и других факторов.

Современный подход к лечению включает применение антиангинальных и антиатеросклеротических лекарственных средств, рекомендованных для пациентов с ИБС [18].

Статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, низкие дозы аспирина относятся к лекарственным средствам для вторичной профилактики осложнений, обусловленных развитием атеросклеротических и тромботических изменений в коронарных артериях.

Статины обладают гиполипидемическими свойствами и проявляют плеiotропные эффекты (противовоспалительный, антитромботический, антиоксидантный, уменьшают дисфункцию эндотелия). В двух исследованиях показано, что аторвастатин у пациентов с КМД улучшал CFR, при применении в течение 2 или 6 мес [32, 33].

Ингибиторы АПФ, блокируя активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшают вазоконстрикцию, повышают толерантность к физической нагрузке и уменьшают симптомы стенокардии при микроваскулярной дисфункции [34, 35]. У пациентов с артериальной гипертензией и КМД, получавших ингибиторы АПФ в течение 12 мес, отметили улучшение CFR и эндотелиальной функции, по результатам эндомиокардиальной биопсии выявили структурную перестройку коронарных артериол и регресс периаартериального фиброза [36].

Лечение микрососудистой стенокардии направлено на основной механизм развития микрососудистой дисфункции. В случае снижения  $CFR < 2,0$  или повышения  $IMR \geq 25$  ед. и отрицательного ацетилхолинового теста применяют бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины [18].

При преобладании вазоспазма с проявлениями в виде стенокардии и ишемических изменений на ЭКГ при выполнении теста с ацетилхолином, препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) и нитраты длительного действия [18].

Бета-адреноблокаторы снижают потребление миокардом кислорода и увеличивают время диастолического наполнения. Они особенно эффективны в случаях повышения адренергической активности у пациентов с высокой частотой сердечных сокращений, повышенным артериальным давлением [29]. В исследованиях показано улучшение функции эндотелия при применении карведилола – препарата, блокирующего  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, и проявляющего антиоксидантные свойства [38].

Блокаторы кальциевых каналов относятся к препаратам первой линии для лечения стенокардии, их на-

значают при непереносимости или противопоказаниях для назначения бета-адреноблокаторов [18]. При преобладании вазоспазма с проявлениями в виде стенокардии и ишемических изменений на ЭКГ при выполнении теста с ацетилхолином, но без выраженного эпикардального вазоспазма, препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) и менее эффективные нитраты длительного действия [18, 37].

Ранолазин – антиангинальный препарат второй линии, ингибитор позднего тока ионов натрия в клетках миокарда, снижает уровень внутриклеточного кальция, что улучшает расслабление миокарда желудочков [40]. Одно пилотное исследование показало, что у женщин без обструктивного поражения коронарных артерий ранолазин уменьшал симптомы стенокардии и улучшал CFR при низких показателях [41]. В другом исследовании у 46 пациентов со стабильной стенокардией и не измененными коронарными артериями со сниженным CFR <2,5 на фоне применения ранолазина 375 мг два раза в день увеличилось время до появления депрессии сегмента ST и продолжительность физической нагрузки, но не отмечено улучшения КМД [42]. В 2019 г. Н. Zhu и соавт. на основании мета-анализа рандомизированных исследований сравнительной эффективности ранолазина, ивабрадина и никорандила у пациентов с КМД отметили улучшение глобальной MPRI на фоне применения ранолазина, снижение IMR при лечении никорандилом. Проявления стенокардии уменьшились на фоне применения ранолазина или ивабрадина [43].

Поскольку рокиназный путь описан в развитии эндотелиальной дисфункции, спазма гладких мышц стенок сосудов и накоплении клеток воспаления в адвентиции, при вазоспастической стенокардии применяли фасудил – селективный ингибитор RhoA/Rhoкиназы [44]. Предварительные исследования показали эффективность препарата при эпикардальном и микрососудистом спазме у пациентов, получавших фасудил. На фоне лечения препаратом пациентов с КМД и вазоспастической стенокардией исчезли признаки ишемии миокарда при пробе с ацетилхолином. Возможно, в дальнейшем при продолжении исследований фасудила будут получены убедительные доказательства эффективности препарата при КМД.

Результаты исследования эмпаглифлозина – ингибитора глюкозо-натриевого котранспортера 2 (SGLT2), гипогликемического препарата с многочисленными плейотропными свойствами, влияющими на сердечно-сосудистые осложнения и смертность при сахарном диабете 2 типа, свидетельствуют о его положительном эффекте при КМД [45, 46]. Авторы отметили участие препарата в регуляции сокращения и расслабления сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и

сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском.

Ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, силденафил, усиливает эффекты оксида азота, ингибируя распад циклического гуанозинмонофосфата, вызывая расслабление гладких мышц. Так, увеличение CFR после введения препарата отмечено у пациентов с нарушением микрососудистой функции [47]. Рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность силденафила при КМД, не проводили.

Показания для назначения ингибиторов тромбоцитов для лечения КМД не установлены, тем не менее применение аспирина нередко оправдано поскольку возможно атеросклеротическое поражение коронарных артерий при ИБС. Тикагрелор – селективный и обратимый антагонист P212 рецептора к аденозиндифосфату, благодаря аденозин-опосредованным эффектам, вызывает вазодилатацию и в экспериментальных работах улучшает эндотелиальную функцию [48].

Исследования L-аргинина у пациентов с необструктивной ИБС, получавших препарат в течение шести месяцев, показали, что улучшается функция эндотелия, коронарный кровоток и качество жизни, вместе с тем не наблюдали улучшения CFR [49].

Таким образом, не существует универсального подхода для лечения пациентов с КМД, в каждом случае необходимо после уточнения патофизиологических механизмов применять персонализированную терапию.

## Прогноз

В настоящее время известно, что КМД ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями и исходом, включая инфаркт миокарда, высокий риск инвалидности, повторные госпитализации по поводу стенокардии, увеличение смертности, снижение качества жизни.

J.A. Suwaidi и соавт. отметили, что по сравнению с пациентами с легкой дисфункцией эндотелия в случае тяжелой эндотелиальной дисфункции при микрососудистой стенокардии, выявленной на основании результатов теста с ацетилхолином, без обструктивного поражения коронарных артерий у 14% пациентов приступы стенокардии возникали часто, развивался инфаркт миокарда [50]. В другом исследовании из 147 пациентов с КМД и эндотелиальной дисфункцией по результатам теста с ацетилхолином, в 30% случаев за 10-ти летний период наблюдения появилась ИБС с обструктивным поражением коронарных артерий и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [51]. Авторы отметили, что положительные тесты на вазореактивность коронарных микрососудов являлись независимыми предикторами плохого прогноза.

В исследовании WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) в течение 5,2 лет наблюдали женщин с синдромом ишемии без обструктивного поражения коронарных артерий по данным КАГ [4, 52]. По сравнению с бессимптомными женщинами, не страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в исследуемой группе у пациентов отметили большую распространенность ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям. Среднегодовая частота сердечно-сосудистых событий, встречавшихся часто у женщин с четырьмя и более факторами риска, за 5 лет составила 25,3% при необструктивной ИБС (стеноз любой коронарной артерии 1-49%), 13,9% при неизмененных коронарных артериях, и 6,5% при отсутствии симптомов.

При исследовании КМД С. Ozcan и соавт. показали связь микрососудистых нарушений с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [53]. Авторы отметили частую встречаемость КМД у пациентов с фибрилляцией предсердий, доказали, что нарушения в микрососудистом русле миокарда являются предикторами фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, обуславливающих

высокий риск смертности и госпитализации в связи с обострением синдромов.

## Закключение

Исследования коронарного кровотока показали, что у многих пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом встречается КМД, проявляющаяся микрососудистой стенокардией или протекающая бессимптомно. Инструментальные методы диагностики позволяют диагностировать с качественной и количественной оценкой кровотоков в миокарде и определять клиническую форму КМД, протекающую как первичный процесс, в сочетании с обструктивным поражением коронарных артерий, изменениями миокарда или в результате ятрогенных воздействий. За прошедшее десятилетие выявлен неблагоприятный прогноз КМД с прогрессированием атеросклероза и развитием сердечной недостаточности, серьезных сердечно-сосудистых событий, снижением качества жизни пациентов. Улучшения сердечно-сосудистых исходов достигают персонализированным лечением с учетом состояния функции эндотелия и других показателей.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

## References / Литература

- Farhehi PM, Bernstein SJ, Rasak M, et al. Frequency of negative coronary arteriographic findings in patients with chest pain is related to community practice patterns. *Am J Manag Care.* 2002;8(7):643-8.
- Hasdai D, Holmes DR, Higano ST, et al. Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(12):1133-40. DOI:10.4065/73.12.1133.
- Sade LE, Eroglu S, Bozbas H, et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):580-5. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.038.
- Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: Results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J.* 2001;141(5):735-41. DOI:10.1067/mhj.2001.114198.
- Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, et al. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2009;103(5):626-31. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.10.033.
- Cassar A, Chareonthaitawee P, Richal SS, et al. Lack of correlation between non-invasive stress tests and invasive coronary vasomotor dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(3):237-244. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.841056.
- Wei J, Mehta PK, Johnson BD, et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):646-53. DOI:10.1016/j.jcin.2012.01.023.
- Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation.* 2014;129:2518-27. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
- Sara GD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(11):1445-53. DOI:10.1016/j.jcin.2015.06.017.
- Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: The iPOWER Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e003064. DOI:10.1161/JAHA.115003064.
- Aribas E, Roeters van Lennep JE, Elias-Smale SE, et al. Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovasc Res.* 2022;118(3):763-71. DOI:10.1093/cvr/cvab061.
- Ong P, Athanasiadis A, Borgulya GI, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation.* 2014;129(17):1723-30. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096.
- Crea F, Montone RA, Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J.* 2022;86(9):1319-28. DOI:10.1253/circ.CJ-21-0848.
- Wessel TR, Arant CB, McGorray SP, et al. Coronary microvascular reactivity is only partially by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clin Cardiol.* 2007;30(2):69-74. DOI:10.1002/clc.19.
- Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, et al. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(25):1951-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehx181.
- Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16-20. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/egt296.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Lanza GA, De Vita A, Kaski JC. 'Primary' microvascular angina: clinical characteristics, pathogenesis and management. *Interv Cardiol.* 2018;13(3):108-11. DOI:10.15420/icr.2018.15.2.
- Lu DY, Yalcin H, Yalcin F, et al. Stress myocardial blood flow heterogeneity is a positron emission tomography biomarker of ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;121(9):1081-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.01.022.
- Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;349(11):1027-35. DOI:10.1056/NEJMoa025050.
- Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(7 Pt 2):1316-25. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.07.022.
- Godo S, Suda A, Takahashi J, et al. Coronary Microvascular Dysfunction. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2021;41(5):1625-37. DOI:10.1161/ATVBAHA.121.316025.
- Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J.* 2016;37(16):1268-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehv592.
- Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):741-55. DOI:10.1093/cvr/cvaa003.

26. Carbon A, D'Andrea A, Sperlongano S, et al. Echocardiographic assessment of coronary microvascular dysfunction: basic concepts, technical aspects and clinical conditions. *Echocardiography*. 2021;38(6):993-1001. DOI:10.1111/echo.15059.
27. Chen C, Wei J, AlBadri A, et al. Coronary Microvascular Dysfunction – Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J*. 2016;81(1):3-11. DOI:10.1253/circj.CJ-16-1002.
28. Xaplanteris P, Fournier S, Keulards DCJ, et al. Catheter-Based Measurements of Absolute Coronary Blood Flow and Microvascular Resistance: Feasibility, Safety, and Reproducibility in Humans. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(3):e006194. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006194.
29. Schindler TH, Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13(1 Pt 1):140-155. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.11.036.
30. Wöhrle J, Nusser T, Merkle N, et al. Myocardial perfusion reserve in cardiovascular magnetic resonance: Correlation to coronary microvascular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(6):781-7. DOI:10.1080/10976640600737649.
31. Zhou W, Lee JCY, Leung ST, et al. Long-Term Prognosis of Patients with Coronary Microvascular Disease Using Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(3):602-11. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.09.304.
32. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, et al. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow. *Clin Cardiol*. 2007;30(9):475-9. DOI:10.1002/clc.20140.
33. Eshetehardi P, McDaniel MC, Dhawan SS, et al. Effect of intensive atorvastatin therapy on coronary atherosclerosis progression, composition, arterial remodeling and microvascular function. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(10):522-9.
34. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation*. 2004;109(1):53-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000100722.34034.E4.
35. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2011;162(4):678-784. DOI:10.1016/j.ahj.2011.07011.
36. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundchenke M, Strauer BE. Repair of Coronary Arterioles After Treatment with Perindopril in Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*. 2000;36(2):220-5. DOI:10.1161/01.HYP.36.2.220.
37. Kunadian V, Chieffo A, Gamic PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504-20. DOI:10.1093/eurheartj/ahaa503.
38. Matsuda Y, Akita H, Terashima M, et al. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2000;140(5):753-9. DOI:10.1067/mhj.2000.110093.
39. Merz CNB, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):856-70. DOI:10.1093/cvr/cvaa006.
40. Hazenfuss G, Mayer LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(4):222-6. DOI:10.1007/s00392-007-0612-y.
41. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LJ, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):514-22. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.03.007.
42. Villano A, DiFranco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2013;112(1):8-13. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.02.045.
43. Zhu H, Xu X, Fang X, et al. Effects of the Antianginal Drugs Ranolazine, Nicorandil, and Ivabradine on Coronary Microvascular Function in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2019;41(10):2137-52.e12. DOI:10.1016/j.clinthera.2019.08.008.
44. Mochri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, et al. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):15-9. DOI:10.1016/s0735-1097(02)02632-3.
45. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1352-71. DOI:10.1016/j.jacc.2021.07042.
46. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(5):575-91. DOI:10.1016/j.jacbs.2019.04.003.
47. Nagayama T, Hsu S, Zhang M, et al. Sildenafil stops progressive chamber, cellular, and molecular remodeling and improves calcium handling and function in hearts with pre-existing advanced hypertrophy caused by pressure overload. *J Am Coll Card*. 2009;53(2):207-15. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.069.
48. Feliu C, Peyret H, Brassart-Pasco S, et al. Ticagrelor Prevents Endothelial Cell Apoptosis through the Adenosine Signalling Pathway in the Early Stages of Hypoxia. *Biomolecules*. 2020;10(5):740. DOI:10.3390/biom10050740.
49. Lerman A, Burnett JC, Higano ST, et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation*. 1998;97(21):2123-8. DOI:10.1161/01.cir.97.21.2123.
50. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948-54. DOI:10.1161/01/cir.101.9.948.
51. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899-906. DOI:10.1161/01.cir.101.16.1899.
52. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: A report from the Women's Ischemia Syndrome evaluation study and the St James Women Take Heart project. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):843-50. DOI:10.1001/archinternmed.2009.50.
53. Ozcan C, Allan T, Besser SA, et al. The relationship between coronary microvascular dysfunction, atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiovasc Dis*. 2021;11(1):29-38.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Трисветова Евгения Леонидовна** [Eugenia L. Trisvetova]

ORCID 0000-0003-4168-7219

# Эволюция шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в прогнозировании риска развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Рубаненко А.О.\*

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) ассоциируется со значительным увеличением риска инсульта. Развитие этого серьезного осложнения сопровождается высокой летальностью и инвалидизацией пациентов. В настоящее время известно большое количество шкал прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП, однако наиболее популярной в клинической практике по-прежнему является шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. В тоже время, данная шкала не обладает высокой предсказательной ценностью, поэтому с целью ее улучшения предпринимаются многочисленные попытки модификаций с включением/удалением различных показателей. Целью настоящего обзора стала оценка различных модификаций шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в прогнозировании риска инсульта у пациентов с ФП. В обзоре рассматриваются шкалы R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-R, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA, mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAK, приводится сравнение с оригинальной шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc по значениям C-статистики и индекса реклассификации. Поиск исследований осуществлялся с помощью базы данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) с 2011 по 2021 годы. В обзор включались только те исследования на английском языке, для которых был бесплатно доступен полный текст публикации. В обзор не включались обзоры литературы, книги, сборники тезисов и статей, исследования, выполненные на менее чем 900 пациентах, а также с отсутствием значений C-статистики. Несмотря на многочисленные попытки улучшить шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, созданные модификации на настоящий момент не смогли уменьшить ее популярность в клинической практике. В тоже время, разработка новых шкал, обладающих более высокой предсказательной ценностью в прогнозировании риска инсульта у пациентов с ФП по-прежнему является актуальной проблемой современной кардиологии.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, инсульт, прогнозирование, шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, модификации.



**Для цитирования:** Рубаненко А.О. Эволюция шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в прогнозировании риска развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):197-202. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-05. EDN AOIYRY

## Evolution of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score for Predicting Risk of Stroke Development in Patients with Atrial Fibrillation

Rubanenko A.O.\*

Samara State Medical University, Samara, Russia

Atrial fibrillation (AF) is associated with dramatic increasing of stroke risk. Development of this serious complication is accompanied by high mortality and disability. Nowadays we know many different scores that predict stroke risk, but the most popular is CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risk score. At the same time, this score does not have high predictive accuracy and that is why a lot of modifications with inclusion/deletion of different indicators were introduced. The aim of this review was to estimate the different modifications of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in predicting stroke risk in patients with AF. In this review R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-R, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA, mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAK scores are evaluated with the use of C-statistics and net reclassification index compared to the original CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score.

The search of studies was performed according to PubMed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) from 2011 until 2021 years. In this review were included studies written in English with free full text. Literature reviews, books, abstracts books, studies performed on less than 900 patients and studies without C-statistics data available were excluded from this review.

Despite of the numerous attempts to improve the quality of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, existing modifications nowadays could not become more popular in clinical practice. At the same time, developing of the new score systems, that will have better predictive values in stroke prognosis than CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, is still an actual problem in modern cardiology.

**Keywords:** atrial fibrillation, stroke, prognosis, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, modifications.

**For citation:** Rubanenko A.O. Evolution of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score for Predicting Risk of Stroke Development in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):197-202. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-05. EDN AOIYRY

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): anatolii.rubanenko@gmail.com

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является «пандемией» XXI века, в 2016 г. данное нарушение ритма регистрировалось более чем у 43 млн человек во всем мире [1]. Наиболее грозным ослож-

нением ФП является развитие кардиоэмболического инсульта, он развивается при данной аритмии в 3-5 раз чаще, по сравнению с синусовым ритмом [1, 2]. На кардиальную эмболию, источником которой в 90% случаев является тромбоз ушка левого предсердия [3], приходится, по разным данным, 14-30% всех случаев инсульта [4, 5]. Учитывая продолжающийся рост числа пациентов с ФП, прогнозируется, что частота

Received/Поступила: 03.01.2022

Review received/Рецензия получена: 21.01.2022

Accepted/Принята в печать: 21.01.2022

кардиоэмболического инсульта, связанного с этим нарушением ритма, может увеличиться втрое в ближайшие десятилетия [6]. При данном типе инсульта у пациентов, как правило, внезапно развивается выраженный неврологический дефицит, часто сопровождающийся афазией и расстройствами полей зрения [2, 6]. Развитие инсульта у пациентов с ФП часто приводит к смертельному исходу или сопровождается тяжелыми функциональными нарушениями, нередко с развитием параличей и, следовательно, значительным затруднением или полной невозможностью к самообслуживанию [7]. В клинической практике оценки клинической картины чаще всего недостаточно для точного определения типа инсульта, поэтому у пациентов с подозрением на кардиоэмболию план обследования обязательно должен включать компьютерную или магнитно-резонансную томографию, а также эхокардиографию для поиска источника эмболии [6, 8]. В связи с вышеизложенным, успешное прогнозирование и профилактика инсульта при ФП является краеугольным камнем ведения пациентов с этим нарушением ритма [9]. В настоящее время наиболее популярной шкалой оценки риска инсульта у пациентов с ФП является шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [1], однако следует отметить, что она не лишена недостатков и обладает лишь умеренной предсказательной ценностью, следовательно, актуальным представляется разработка различных модификаций данной шкалы для повышения ее эффективности в клинической практике.

Цель настоящего обзора – оценка различных модификаций шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в прогнозировании риска инсульта у пациентов с ФП.

### Прогнозирование риска инсульта при ФП

К настоящему моменту известно большое количество шкал прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП. Одной из значимых вех в этом направлении явилось создание шкалы CHADS<sub>2</sub> в 2001 г. Данная шкала

учитывает такие клинические факторы риска, как наличие хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, возраста  $\geq 75$  лет, сахарного диабета, а также перенесенного инсульта/транзиторной ишемической атаки. При широком использовании данной шкалы в клинической практике были выявлены ее недостатки, главными из которых являются довольно высокий риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов низкого риска (1,4%), а также тот факт, что большое число пациентов (до 61,9%) относилось к промежуточному риску [10], что нередко затрудняло принятие решения о назначении антикоагулянтной терапии. Также эта шкала не учитывала ряд показателей (сосудистые заболевания, женский пол), играющих важную роль в развитии инсульта у пациентов с ФП и в целом показывала невысокую прогностическую ценность [9, 10]. Учитывая вышеуказанные недостатки, шкала CHADS<sub>2</sub> была модифицирована и в 2010 г. была создана шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, учитывающая большее число показателей [11]. Сравнение шкал приведено в табл. 1.

Таким образом, при создании шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc было учтено большее количество факторов риска инсульта, по сравнению со шкалой CHADS<sub>2</sub>, при этом оценка возраста, как фактора риска инсульта, стала дифференцированной. Подробная характеристика вышеуказанных клинических факторов риска инсульта приведена в клинических рекомендациях по ФП [1]. Для создания шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc было обследовано 7329 пациентов с ФП, и среди них оказался только 1 пациент истинно низкого риска инсульта, набравшего 0 баллов. По другим пациентам риск инсульта варьировался от 1,3% в год для 1 балла вплоть до 15,2% в год для 9 баллов [11]. Таким образом, подавляющее большинство пациентов по этой шкале имели высокий риск инсульта и, следовательно, нуждались в назначении антикоагулянтной терапии. В целом, нужно отметить, что шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc имеет лишь умеренную

Table 1. Characteristics of the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scales

Таблица 1. Характеристика шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

CHADS <sub>2</sub>		CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	
Параметр	Баллы	Параметр	Баллы
Застойная СН	1	Застойная СН	1
Артериальная гипертензия	1	Артериальная гипертензия	1
Возраст $\geq 75$ лет	1	Возраст $\geq 75$ лет	2
Сахарный диабет	1	Сахарный диабет	1
Перенесенный инсульт или ТИА	2	Перенесенный инсульт, ТИА или тромбоэмболия	2
-	-	Сосудистые заболевания	1
-	-	Возраст 65-74 года	1
-	-	Женский пол	1

СН – сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака

прогностическую ценность в определении риска инсульта у пациентов с ФП (показатель С-статистики – 0,6), в тоже время, она позволяет с высокой точностью выявлять пациентов с истинно низким риском развития этого грозного осложнения, не нуждающихся в назначении антикоагулянтной терапии [11]. Учитывая тот факт, что во многих исследованиях было продемонстрировано превосходство шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC над CHADS<sub>2</sub>, особенно в выявлении пациентов низкого риска инсульта [12-15], в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов с 2012 г. и по настоящее время именно шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC рекомендуется в качестве инструмента для определения показаний к назначению антикоагулянтной терапии [1, 9]. Следует отметить, что, по мере накопления опыта использования этой шкалы в клинической практике оказалось, что она тоже не лишена недостатков, в частности, обладает худшей предсказательной ценностью для пациентов некоторых рас, при сниженной функции почек и т.д. [9]. Также некоторым ограничением шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC можно считать тот факт, что она имеет схожую предсказательную ценность для определения риска инсульта у пациентов как с ФП, так и без нее, что может указывать на недостаточную специфичность [9, 16-18]. Вышеуказанное утверждение не является удивительным, поскольку многие факторы риска, включенные в шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, такие как сахарный диабет, возраст, артериальная гипертензия, сосудистые заболевания, являются предикторами развития инсультов различной этиологии, в том числе и не связанных с ФП [9].

Учитывая вышеуказанные недостатки и ограничения шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC различными авторами предпринимались многочисленные попытки улучшить прогнозирование риска инсульта у пациентов с ФП по не-

скольким направлениям: первое направление заключается в модификации уже имеющихся шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC путем добавления/исключения показателей или изменения набираемых баллов, второе направление – создание абсолютно новых клинических шкал, третье направление – использование в качестве предикторов различных биомаркеров. В настоящем обзоре будет рассмотрено первое указанное направление.

Поиск исследований осуществлялся с помощью базы данных PubMed с 2011 по 2021 гг. В обзор включались только те исследования на английском языке, для которых был доступен полный текст публикации. В обзор не включались обзоры литературы, книги, сборники тезисов и статей, исследования, выполненные на менее чем на 900 пациентах, а также с отсутствием значений С-статистики. Перечень исследований, включенных в данный обзор, представлен в табл. 2.

## Модификации шкалы CHADS<sub>2</sub>

Одной из довольно популярных шкал, учитывающих функцию почек в качестве предиктора развития инсульта у пациентов с ФП была шкала R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, созданная в 2013 г. Авторы предлагали дополнительно добавлять два балла пациентам с дисфункцией почек, таким образом, максимальное количество баллов по данной шкале было 8, в отличие от 6 по шкале CHADS<sub>2</sub> [19]. Непосредственное сравнение шкал CHADS<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC было проведено в исследовании М.А. Tsadok и соавт., включившем 89213 пациентов с ФП. Авторы показали, что шкалы CHADS<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC имели почти одинаковые и, при этом, довольно низкие площади под ROC-кривыми (0,61;0,59 и 0,61, соответственно), также наблюдалось

Table 2. List of studies on modifications of the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC scales included in the review

Таблица 2. Перечень исследований, посвященных модификациям шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, включенных в обзор

Исследование	n (человек)	Вариант модификации шкалы CHADS <sub>2</sub> или CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	Изменение С-статистики по сравнению с оригинальной CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	Индекс реклассификации
Picini P. и соавт. (2013) [19]	14264	К шкале CHADS <sub>2</sub> добавлено 2 балла для пациентов с клиренсом креатинина <60 мл/мин (R <sub>2</sub> CHADS <sub>2</sub> )	+0,009	+6,2
Kabra R. и соавт. (2016) [21]	460417	+1 балл для афроамериканцев (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-R)	+0,01	+7,6%
Tomita H. и соавт. (2015) [22]	997	Исключается женский пол (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VA)	+0,029	+11%
Chao T.F. и соавт. (2016) [27]	224866	1 балл для возраста 50-74 лет вместо 65-74 лет (mCHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC)	+0,019	+3,39%
Cha M.J. и соавт. (2018) [28]	12876	Введена ХБП с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> вместо женского пола (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAK)	+0,011	НД
ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, НД – нет данных				

уменьшении индекса реклассификации при сравнении шкал R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> и CHADS<sub>2</sub> между собой [20]. Авторы делают заключение, что три вышеуказанные шкалы имеют вполне сравнимую, однако ограниченную возможность по прогнозированию инсульта у пациентов с ФП [20].

### Модификации шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Для шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в настоящее время известно большое количество различных модификаций. Так, R. Kabra и соавт. предлагают добавить к вышеуказанной шкале 1 балл для афроамериканцев (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-R) [21]. Авторы указывают на то, что качество данной шкалы оказалось лучше, по сравнению с оригинальной, однако в целом необходимо признать, что улучшение качества было незначительным, так как показатель C-статистики для новой шкалы вырос всего на 0,01 (0,61 против 0,60), а индекс реклассификации составил 7,6%, то есть именно такой процент пациентов попал в другую категорию риска инсульта при использовании шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-R [21]. Кроме того, вышеуказанное исследование имело ограничения, поскольку было ретроспективным, оценивало только пациентов старше 65 лет и имело только 5 пациентов, набравших 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Поскольку в соответствии с современными клиническими рекомендациями антикоагулянтная терапия показана всем пациентам с ФП, набирающих 2 и более баллов, разработанная шкала может помочь принять решение о назначении антикоагулянтной терапии только у незначительного числа пациентов.

Другой модификацией шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc является шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA, созданная при анализе 997 пациентов с ФП, которая не оценивает женский пол в качестве фактора риска инсульта [22]. При вышеуказанной модификации происходит рост C-статистики на 0,029, а остаточного индекса реклассификации – на 11%. Однако, значение C-статистики для шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA, несмотря на некоторое повышение, в целом остается невысоким [22]. Данное исследование также имело ограничения: группа пациентов, не получавших варфарин, была сравнительно небольшой (1002 против 6514, соответственно) и имела довольно низкий риск тромбозомболических осложнений, что не совсем соответствует реальной клинической практике; авторы в качестве эталона использовали шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, в которой показатель «сосудистые заболевания» означал только пациентов с ишемической болезнью сердца, следовательно авторы исходно оценивали риск инсульта не по оригинальной, а по модифицируемой шкале; авторы не оценивали преимуществ терапии варфарином, которая была начата в ходе проведения исследования и т.д. [22]. В целом, использование данной шкалы в клинической практике

некоторыми авторами подвергается сомнению [23]. Причин для этого как минимум три: женский пол является фактором риска инсульта у пациентов с ФП [10, 24], хотя следует признать, что эта зависимость была доказана не всеми авторам и проявляется в разной степени у пациентов с различным количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [23, 24]; женщинам реже назначается антикоагулянтная терапия, чем мужчинам, вне зависимости от количества набранных баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [25]; женщины чаще прекращают прием антикоагулянтов, чем мужчины и это нельзя связать только с причинами развития кровотечений [26]. В целом, принимая во внимание вышеуказанные положения, именно женщины в большей степени, чем мужчины, выигрывают от назначения антикоагулянтной терапии и этот факт, в некоторых случаях, может явиться дополнительным аргументом в пользу назначения этих препаратов.

Еще одной модификацией шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc является шкала mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, предложенная T.F. Chao и соавт. [27]. Шкала разработана при анализе 224 866 пациентов, в ней 1 балл присваивается возрасту 50-74 лет (в шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 1 балл присваивался возрасту 65-74 лет) [27]. Авторы установили, что C-статистика новой шкалы выросла, по сравнению со шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (0,708 против 0,689), а остаточный индекс реклассификации вырос на 3,39% [27]. Следует отметить, что для именно для шкалы mCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc значение C-статистики превысило отметку в 0,7, что говорит о хорошем качестве созданной шкалы. Однако, проведенное исследование имело ряд ограничений: авторы не выделяли формы ФП, хотя нужно отметить, что наличие той или иной формы ФП не определяется тактику антикоагулянтной терапии по современным клиническим рекомендациям [1]; авторам не была доступна информация о времени нахождения в терапевтическом диапазоне пациентов, получавших варфарин; авторы не учитывали возможные изменения баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc за время наблюдения, обусловленные, например, увеличением возраста пациентов; в исследование включалась только китайская популяция и т.д. В целом, следует отметить, что использование разработанной шкалы действительно может помочь принять решение о назначении антикоагулянтной терапии у более молодых пациентов, набирающих 0 или 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, в тоже время, полученные авторами результаты требуют подтверждения в последующих исследованиях, особенно проведенных на пациентах других этнических групп.

Заключительной модификацией шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, которая будет проанализирована в настоящем обзоре, является шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAK, разработанная M.J. Cha и соавт. при анализе 12876 пациентов, в ко-

торую вместо пола введен критерий наличия болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [28]. Новая шкала имела более высокое значение С-статистики, по сравнению со шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (0,65 против 0,639). Авторы получили интересные данные, что пациенты, набирающие 2 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAK имеют в 3 раза более высокий риск инсульта, по сравнению с пациентами, набирающих 0 баллов по данной шкале, несмотря на то, что все они набирают 1 балл по оригинальной шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [28]. Также авторы подтвердили, что снижение функции почек является важным фактором риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, по мере снижения скорости клубочковой фильтрации наблюдается повышение вероятности развития тромбоэмболических осложнений [28]. Вышеуказанное положение подтверждается данными литературы [29, 30]. Таким образом, авторы подчеркивают, что пациенты с 1 баллом по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – это очень гетерогенная группа, и оценка степени нарушения функции почек у этой категории людей поможет принять решение о назначении антикоагулянтной терапии. По результатам проведенного в корейской популяции исследования авторы не обнаружили взаимосвязи между женским полом и риском развития тромбоэмболических осложнений, что и послужило причиной исключения этого фактора риска из шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [28], что согласуется с данными Н. Tomita и соавт. [22] и Н. Inoue и соавт. [31]. Как известно, по современным клиническим рекомендациям, женский пол без других факторов риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не является основанием для назначения антикоагулянтной терапии, поскольку женщины, набирающие 1 балл, связанный с полом, имеют низкий риск инсульта, сопоставимый с мужчинами, набирающими 0 баллов [1, 32]. В тоже время, женщины с ФП, имеющие более одного фактора риска инсульта, не связанных с полом, имеют более высокий риск инсульта, по сравнению с мужчинами [1, 24, 33]. В целом, современные клинические рекомендации предлагают

оценивать женский пол в качестве скорее модификатора, чем фактора риска инсульта при ФП, хотя при этом нужно иметь ввиду, что неиспользование гендерного признака может привести к недооценке истинного риска инсульта у женщин (некоторые рассуждения по этому поводу представлены выше при обсуждении шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA) [1]. Исследование M.J. Cha и соавт. имело некоторые ограничения, так как оно было ретроспективным и одноцентровым. Кроме того, исследование M.J. Cha и соавт. и многие другие исследования в этом направлении выполнены на азиатской популяции, следовательно, эффективность шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAK должна быть подтверждена в европейской популяции.

Таким образом, многие из рассмотренных модификаций шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc продемонстрировали более высокую прогностическую ценность, однако в современных клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов для выбора тактики назначения антикоагулянтной терапии по-прежнему рекомендуется именно оригинальная шкала [1]. В тоже время, в рекомендациях указывается на то, что шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA можно использовать в качестве первоначального инструмента определения тактики антикоагулянтной терапии, однако с учетом недостаточной оценки риска инсульта у женщин с ФП [1].

## **Заключение**

Несмотря на многочисленные попытки улучшить шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, созданные модификации на настоящий момент не смогли уменьшить ее популярность в клинической практике. В тоже время, разработка новых шкал, обладающих более высокой предсказательной ценностью в прогнозировании риска инсульта у пациентов с ФП по-прежнему является актуальной проблемой современной кардиологии.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

## References / Литература

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. Circ Res. 2017;120(3):514-26. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021;52(7):e364-e467. DOI:10.1161/STR.0000000000000375.
- Ferro JM. Cardioembolic stroke: An update. Lancet Neurol. 2003;2(3):177-88. DOI:10.1016/S1474-4422(03)00324-7.
- Khoo CW, Lip GYH. Clinical outcomes of acute stroke patients with atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009;7(4):371-4. DOI:10.1586/erc.09.11.
- Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6454. DOI:10.3390/ijms21186454.
- Akpanova DM, Berkinbayev SF, Mussagaliyeva AT, et al. Clinical and demographic features of patients with stroke and atrial fibrillation. Kardiologiia. 2018;58(59):48-57 (In Russ.) [Акпанова Д.М., Беркинбаев С.Ф., Муссагалиева А.Т., и др. Клинико-демографические особенности пациентов с инсультами и сопутствующей фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2018;58(59):48-57]. DOI:10.18087/cardio.2547.
- Nah HW, Lee JW, Chung CH, et al. New brain infarcts on magnetic resonance imaging after coronary artery bypass graft surgery: Lesion patterns, mechanism, and predictors. Ann Neurol. 2014;76(3):347-55. DOI:10.1002/ana.24238.
- Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2019;74(24):3050-65. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.040.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137(2):263-72. DOI:10.1378/chest.09.1584.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. Stroke. 2010;41(12):2731-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.590257.
- Chen JY, Zhang AD, Lu HY, et al. CHADS<sub>2</sub> versus CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. J Geriatr Cardiol. 2013;10(3):258-66. DOI:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.004.
- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS<sub>2</sub> score 0-1: a nationwide cohort study. Thromb Haemost. 2012;107(6):1172-9. DOI:10.1160/TH12-03-0175.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342:d124. DOI:10.1136/bmj.d124.
- van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. J Thromb Haemost. 2011;9(1):39-48. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.04085.x.
- Mitchell LB, Southern DA, Galbraith D, et al. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC scores. Heart. 2014;100(19):1524-30. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305303.
- Hu WS, Lin CL. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score for ischaemic stroke risk stratification in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Europace. 2018;20(4):575-581. DOI:10.1093/europace/eux065.
- Wu JT, Wang SL, Chu YJ, et al. CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC scores predict the risk of ischemic stroke outcome in patients with interatrial block without atrial fibrillation. J Atheroscler Thromb. 2017;24(2):176-84. DOI:10.5551/jat.34900.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation. 2013;127(2):224-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
- Tsodik MA, Senderey BA, Reges O, et al. Comparison of Stroke Risk Stratification Scores for Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. 2019;123(11):1828-34. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.02.056.
- Kabra R, Girotra S, Vaughan Sarrazin M. Refining Stroke Prediction in Atrial Fibrillation Patients by Addition of African-American Ethnicity to CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC Score. J Am Coll Cardiol. 2016;68(5):461-70. DOI:10.1016/j.jacc.2016.05.044.
- Tomita H, Okumura K, Inoue H, et al. J-RHYTHM Registry Investigators. Validation of Risk Scoring System Excluding Female Sex From CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC in Japanese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation – Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. Circ J. 2015;79(8):1719-26. DOI:10.1253/circj.CJ-15-0095.
- Nielsen PB, Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC versus CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution. Thromb Haemost. 2020;120(6):894-898. DOI:10.1055/s-0040-1710014.
- Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, et al. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. Int J Cardiol. 2018;269:182-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.07.044.
- Thompson LE, Maddox TM, Lei L, et al. Sex differences in the use of oral anticoagulants for atrial fibrillation: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR®) PINNACLE Registry. J Am Heart Assoc. 2017;6(7):e005801. DOI:10.1161/JAHA.117.005801.
- Zielinski GD, van Rein N, Teichert M, et al. Persistence of oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. Res Pract Thromb Haemost. 2019;4(01):141-53. DOI:10.1002/rth.12261.
- Chao TF, Lip GY, Liu CJ, et al. Validation of a Modified CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. Stroke. 2016;47(10):2462-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013880.
- Cha MJ, Cho Y, Oh IH, et al. Validation of Conventional Thromboembolic Risk Factors in a Korean Atrial Fibrillation Population - Suggestion for a Novel Scoring System, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAK. Circ J. 2018;82(12):2970-5. DOI:10.1253/circj.CJ-18-0218.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2012;367(7):625-35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
- Cha MJ, Oh GC, Hahn S, et al. Thromboembolic risk evaluation in patients with atrial fibrillation using a modified CHADS(2) scoring system. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23(2):155-62. DOI:10.1111/j.1540-8167.2011.02181.x.
- Inoue H, Atarashi H, Okumura K, et al. Impact of gender on the prognosis of patients with nonvalvular atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2014;113(6):957-62. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.11.057.
- Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. BMJ. 2012;344:e3522. DOI:10.1136/bmj.e3522.
- Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use aCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA score rather than CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC? Circulation. 2018;137(8):832-40. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029081.

Сведения об Авторах / About the Authors:

**Рубаненко Анатолий Олегович** [Anatoly O. Rubanenko]  
eLibrary SPIN 6947-1028, ORCID 0000-0002-3996-4689

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: обзор современных данных

Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю.\*, Носова А.Г., Новосел Е.О., Выжигин Д.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
Москва, Россия

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают лидирующие позиции среди причин смертности взрослого населения в мире. Несмотря на доказанную эффективность, противоопухолевые препараты могут вызывать тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В последнее время появляются данные о возможных вазотоксических эффектах химиопрепаратов, которые могут проявляться прогрессированием артериальной гипертензии и атеросклероза, развитием ишемии миокарда и острого коронарного синдрома, формированием венозного и артериального тромбоза. Ключевым механизмом развития вазотоксичности является дисфункция эндотелия, также противоопухолевые препараты могут влиять на процессы тромбообразования. В обзоре представлены результаты 12 отобранных наблюдательных ретро- и проспективных исследований с участием онкологических пациентов, получающих потенциально вазотоксическую терапию. Представлены данные о частоте возникновения и возможностях профилактики вазотоксичности.

**Ключевые слова:** онкологический больной, вазотоксичность, эндотелиальная дисфункция, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, химиотерапия, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы тирозинкиназы, фактор роста эндотелия сосудов.



**Для цитирования:** Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Носова А.Г., Новосел Е.О., Выжигин Д.А. Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: обзор современных данных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):203-208. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-03. EDN ANRXXY

### Vasotoxic Effects of Anticancer Therapy: a Review of Current Data

Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y.\*, Nosova A.G., Novosel E.O., Vyzhigin D.A.

Moscow State University of Medicine and Dentistry after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Cardiovascular and oncological diseases are the leading causes of adult death in the world. Despite proven efficacy, anticancer drugs can cause severe cardiovascular complications. Recently, data have appeared on the possible vasotoxic effects of chemotherapy drugs, which can manifest themselves as the progression of arterial hypertension and atherosclerosis, the development of myocardial ischemia and acute coronary syndrome, the formation of venous and arterial thrombosis. The key mechanism for the development of vasotoxicity is endothelial dysfunction, and anticancer drugs can also affect the processes of thrombosis. The review presents the results of 12 selected observational retro- and prospective studies involving cancer patients receiving presumably vasotoxic therapy. Data on the frequency of occurrence and possibilities for the prevention of vasotoxicity are presented.

**Keywords:** cancer patient, vasotoxicity, endothelial dysfunction, venous thromboembolism, arterial thrombosis, chemotherapy, alkylating agents, antimetabolites, tyrosine kinase inhibitors, vascular endothelial growth factor.

**For citation:** Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y., Nosova A.G., Novosel E.O., Vyzhigin D.A. Vasotoxic Effects of Anticancer Therapy: a Review of Current Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):203-208. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-03. EDN ANRXXY

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): eshupenina@mail.ru

## Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания уже многие годы остаются лидирующими причинами смертности среди взрослого населения в мире. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от сердечно-сосудистой патологии погибает около 18 млн. человек, от онкозаболеваний более 9 млн. [1]. Несмотря на доказанную

эффективность, химиотерапевтические препараты могут вызывать тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как систолическая дисфункция левого желудочка, кардиомиопатии, перикардит, нарушения ритма и проводимости. В последнее время появляются данные о потенциальных вазотоксических эффектах противоопухолевых препаратов, что проявляется прогрессированием артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и заболеваний периферических артерий, развитием микроваскулярной и вазоспастической стено-

Received/Поступила: 05.12.2022

Review received/Рецензия получена: 22.12.2022

Accepted/Принята в печать: 20.01.2023

кардии, формированием венозного или артериального тромбоза [2].

Одним из ключевых механизмов развития вазотоксичности химиопрепаратов является эндотелиальная дисфункция – нарушение синтеза эндотелиальных факторов, приводящее к дисбалансу вазоконстрикторной и вазодилатирующей регуляции сосуда, нарушению сосудистого тонуса. В ряде исследований показано, что фторпиримидины и препараты платины подавляют активность эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), в результате чего активируется вазоконстрикция в сочетании с прямым повреждением эндотелиоцитов продуктами распада и избыточным высвобождением эндотелина-1 (ET-1) и других факторов [1, 3-5].

Повреждая клеточные митохондрии, антрациклины нарушают энергетические процессы в эндотелиоцитах, подавляют их функции и ускоряют процесс апоптоза. Это приводит к потере вазорелаксантных эффектов и подавлению противовоспалительных и сосудистых репаративных функций, что может служить стимулом для инициирования и дальнейшего прогрессирования атеросклероза [6, 7].

Ингибирование циркулирующего фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) моноклональными антителами и блокирование рецепторов VEGF используется для лечения большого количества онкологических заболеваний, включая рак почки, щитовидной железы, гепатоцеллюлярный рак. Однако химиопрепараты, обладающие такими свойствами, ассоциированы с широким спектром сосудистых осложнений, таких как АГ, инфаркт миокарда, острые венозные и артериальные тромбозы [8]. Ингибиторы VEGF подавляют синтез NO и простагландина I<sub>2</sub>, обладающего вазодилатирующими свойствами, стимулируют образование ET-1, что приводит к развитию дисфункции эндотелия (ДЭ), повышению общего периферического сопротивления сосудов и, как следствие, прогрессированию АГ [9-12]. По данным исследований повышение артериального давления (АД) выявляется у 80% онкологических пациентов, получающих данную терапию [13]. Некоторые ингибиторы тирозинкиназы (нилотиниб) активируют процессы периваскулярного фиброза, оказывают проатерогенное действие, способствуя развитию бессимптомной периферической артериальной окклюзионной болезни (ПАОБ) нижних конечностей [14-16].

У онкологических пациентов, получающих полихимиотерапию (ПХТ), эндотелиальная дисфункция, как правило, сопровождается повреждением сосудистой стенки, замедлением кровотока и гиперкоагуляцией, что в конечном счете приводит к развитию протромботического состояния, варьирующего от бессимптомного изменения лабораторных тестов до мас-

сивного венозного и артериального тромбоза [17]. Важная роль в развитии тромбоза при опухолевых заболеваниях принадлежит гиперактивации тромбоцитов. Основными способами взаимодействия опухолевой клетки с системой гемостаза является выработка особых молекул, обладающих прокоагулянтной и фибринолитической активностью, таких как тканевой фактор и раковый прокоагулянт, продукция провоспалительных цитокинов, снижение синтеза естественных антикоагулянтов (протеина С и антитромбина III). Факторами риска венозного тромбоземболизма (ВТЭ) у онкологических пациентов являются: первичная локализация опухоли (чаще поджелудочная железа, головной мозг, желудок, почки, легкие, лимфома, миеломная болезнь), факторы, связанные с пациентом (пожилой и старческий возраст, женский пол, этническая принадлежность, коморбидность, предшествующие тромбозы и тромбоземболии). Не меньшее влияние оказывают факторы, связанные с противоопухолевым лечением: недавнее хирургическое вмешательство, текущая госпитализация, проведение ПХТ, гормональной терапии, использование препаратов, стимулирующих эритропоэз, гемотрансфузии, наличие катетера в центральной вене. Назначение ПХТ сопровождается 6-7 кратным увеличением риска ВТЭ. Среди противоопухолевых препаратов наибольшее влияние на процессы тромбообразования оказывают ингибиторы VEGF (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (нилотиниб, сунитиниб), алкилирующие агенты (цисплатин) [18-21].

В отличие от ВТЭ данные о развитии артериального тромбоза у онкологических пациентов немногочисленны. Точные механизмы ассоциированного с раком артериального тромбоза остаются неясными, однако ведущая роль в развитии протромботического состояния отводится нарушениям активации и агрегации тромбоцитов, индуцированным опухолевыми клетками. Артериальный тромбоз часто возникает у пациентов с атеросклерозом, может развиваться в любых сосудистых бассейнах, что приводит к развитию инфаркта миокарда, ишемическому инсульту, острой ишемии конечностей. В последнее время все больше данных указывает и на спонтанный артериальный тромбоз без выраженного атеросклеротического процесса. Противоопухолевая терапия на основе платины (цисплатин), ингибиторов VEGF (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (сорафениб/ сунитиниб/ пазопаниб), также связана с повышенной частотой артериального тромбоза [22-23].

Несмотря на проведенные исследования, механизмы развития вазотоксичности противоопухолевых препаратов остаются до конца неизученными. Данные о частоте возникновения и возможности профилактики у онкологических пациентов таких осложнений химио-

терапии, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острая ишемия нижних конечностей, АГ, противоречивы и немногочисленны. В связи с этим целью данного обзора являлся анализ результатов исследований, проведенных с 2017 г. по настоящее время, с участием онкологических больных, получающих предположительно вазотоксическую химиотерапию.

## Методы поиска данных

Поиск проводился в базах данных PUBMED, MEDLINE, Web of Science, E-library, clinicaltrials.gov. Ключевыми словами для поиска являлись: онкологический больной, вазотоксичность, эндотелиальная дисфункция, ВТЭ, артериальный тромбоз, химиотерапия, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы тирозинкиназы, VEGF. С целью получения современных данных поиск был ограничен последними 5 годами. В обзор включались исследования с участием не менее 30 онкологических пациентов, периодом наблюдения не менее 6 мес, с назначением моно- или ПХТ. При написании обзора использовался стандарт PRISMA 2020.

## Результаты

Первоначальный поиск выявил 119 работ, 54 из них соответствовали теме, но являлись описанием клинического случая с участием одного пациента (рис. 1). Полностью всем критериям отбора удовлетворяло 12 исследований (табл. 1). В окончательный анализ вошли результаты наблюдения 142 164 онкологических пациентов, 140 025 кардиологических больных, сопоставимых по возрасту и сопутствующей кардиальной патологии, 25 здоровых добровольцев.

При анализе полученных данных обращал на себя внимание наблюдательный характер отобранных исследований, 4 из них являлись ретроспективными.

Ретроспективное наблюдение позволяет анализировать данные большого количества пациентов. Так в работе B. Navi и соавт. были использованы медицинские карты 279 917 пар онкологических и кардиологических пациентов, сопоставимых по возрасту и сопутствующей патологии, из регистра SEER (Surveillance, Epidemiology, End Results) и базы данных Medicare (США) [22]. Через 6 мес наблюдения частота артериального тромбоза у онкологических пациентов, получавших ПХТ, составила 4,7% [95% доверительный интервал (ДИ) 4,6-4,8] против 2,2% (95% ДИ 2,1-2,2) у кардиологических. Инфаркт миокарда развился у 2,0% (95% ДИ 1,9-2,0) в основной группе против 0,7% (95% ДИ 0,6-0,7) в контрольной, острое нарушение мозгового кровообращения – у 3,0% (95% ДИ 2,9-3,1) против 1,6% (95% ДИ 1,6-1,7), соответственно. Наиболее часто артериальный тромбоз регистрировался у больных раком легкого, получавших алкилирующие агенты, антиметаболиты, антрациклины, в 8,3% (95% ДИ 8,0-8,5) случаев. Авторы исследования связывают более высокую частоту развития острых сердечно-сосудистых состояний с влиянием онкологического процесса и ПХТ на эндотелиальную функцию сосудов и процессы тромбообразования [22].

В ретроспективном исследовании W. Bottinor и соавт., единственном из отобранных, анализировалась не только частота возникновения вазотоксического эффекта противоопухолевых препаратов, но и возможность его профилактики с использованием кардипротективной терапии [13]. Были проанализированы данные 795 онкологических пациентов, получавших ингибиторы VEGF, из них 296 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска до начала химиотерапии принимали препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Уже через 6 недель наблюдения прирост систолического АД у онкологических пациентов,

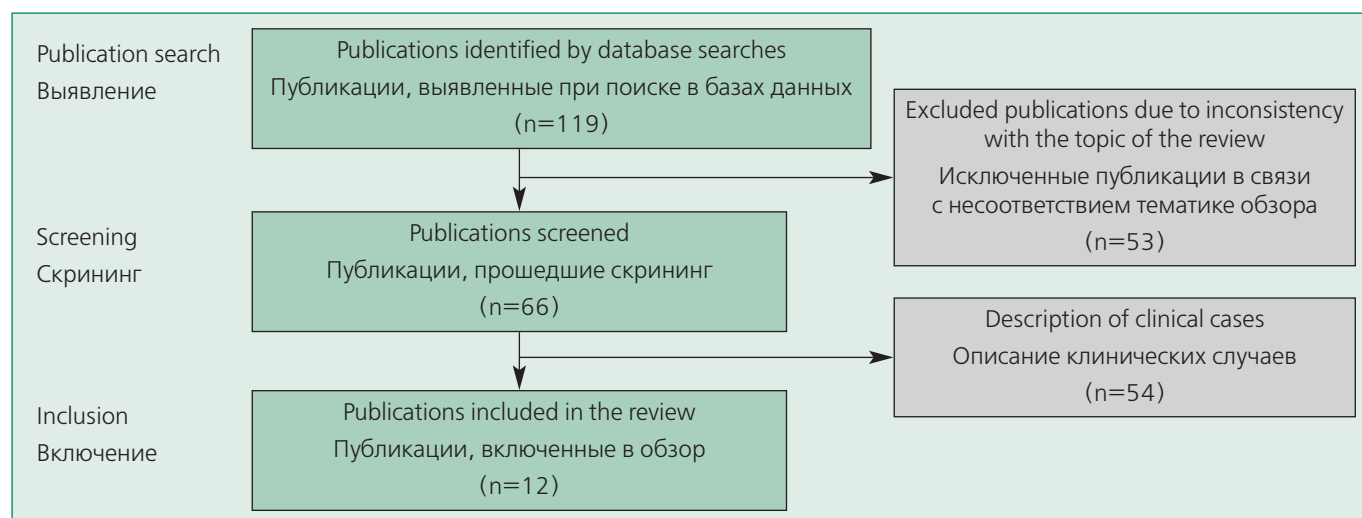


Figure 1. Scheme for selecting studies for a review

Рисунок 1. Схема отбора исследований в обзор

Table 1. Eligible Studies

Таблица 1. Исследования, удовлетворявшие критериям отбора

№	Авторы (год) [ссылка]	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Результаты исследования
1.	Кириченко Ю.Ю. и соавт. (2021) [1]	n=75: рак желудка с ПХТ (n=25), АГ и ИБС (n=25), здоровые добровольцы (n=25).	Проспективное наблюдательное исследование. Онкологическим и кардиологическим пациентам проводилась ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, видеокапилляроскопия, фотоплетизмография, определялся ET-1, фактор Виллебранда до и после курсов ПХТ. Здоровые добровольцы обследовались однократно.	У онкологических пациентов ДЭ была выявлена до начала ПХТ и прогрессировала после 6 курсов, была выявлена корреляция между параметрами ДЭ и уровнем ET-1.
2.	Osterlund P. и соавт. (2022) [3]	онкологические пациенты (n=200), получающие 5-фторурацил, капецитабин.	Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. Анализировалась частота развития кардио- и вазотоксических осложнений ПХТ, степень их тяжести.	У 63% пациентов в период с 2011 по 2020 г. была выявлена ишемия миокарда, у 35% развился ОКС, у 96% ПХТ была отменена из-за осложнений.
3.	Peng J. и соавт. (2018) [4]	Онкологические пациенты (n=527) с раком желудка или кишечника, из них 196 получали 5-фторурацил, 331 капецитабин.	Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. Период наблюдения с 2014 по 2016 гг. Всем пациентам до начала и после каждого курса ПХТ проводилась ЭКГ, ЭхоКГ, анализировались тропонины, BNP.	За 2 года наблюдения признаки ишемии миокарда были выявлены у 19,9% онкологических пациентов, ОКС развился у 1,1%. Наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии до начала ПХТ повышало риск развития ишемии и инфаркта миокарда в 15 раз.
4.	Visvikis A. и соавт. (2020) [5]	Пациенты с колоректальным раком (n=70), получающих алкилирующие агенты, препараты платины, антиметаболиты.	Проспективное наблюдательное исследование. Все пациентам до начала и после ПХТ проводилась ЭКГ, ЭхоКГ, оценивалась жесткость аорты.	Через 6 мес наблюдения у всех пациентов было выявлено повышение СПВ и индекса аугментации в аорте.
5.	Филатова А.Ю. и соавт. (2019) [7]	Пациенты с раком молочной железы (n=35), получающих антрациклины, таксаны, трастузумаб.	Проспективное наблюдательное исследование. До начала и после каждого курса ПХТ проводилась ЭхоКГ, объемная и стандартная сфигмография, УЗИ БЦА, определялся липидный профиль, IgM/IgG против апополипротеидов В, показатели клеточного иммунитета.	У больных отмечалось прогрессирование атеросклероза, активация Т-клеточного иммунитета со стимуляцией субпопуляций с провоспалительными свойствами.
6.	Catino A.B. и соавт. (2019) [12]	Пациенты с метастатическим раком почки (n=84), получающих сунитиниб. Период наблюдения с 2011 по 2015 гг.	Многоцентровое проспективное когортное исследование. Всем пациентам до начала и после каждого курса сунитиниба проводилась ЭхоКГ, АТ, определялся уровень BNP.	На фоне терапии сунитинибом отмечалось повышение центрального и периферического АД, СПВ, индекса аугментации. У 55% пациентов была выявлена АГ, проводилась коррекция антигипертензивной терапии с улучшением АД и показателей жесткости аорты.
7.	Bottinor W.J. и соавт. (2019) [13]	795 Онкологические пациенты, получающие ингибиторы VEGF (бевацизумаб, сорафениб) (n=795). 265 из них до начала химиотерапии получали иАПФ/БРА. Период наблюдения, в среднем, составил 458 дней.	Ретроспективное когортное исследование. Анализировались данные электронных карт пациентов, оценивались анамнестические данные, показатели офисного измерения АД.	У всех онкологических пациентов на фоне химиотерапии повышалось АД, в группе иАПФ/БРА прирост АД был значимо ниже.
8.	Res E. и соавт. (2018) [14]	Пациенты с раком почки (n=171), гастроинтестинальным и колоректальным раком, получающих ингибиторы VEGF, ИТК.	Проспективное наблюдательное исследование. До начала и после каждого курса ПХТ измерялось офисное АД, оценивалась жесткость аорты.	У всех пациентов на фоне ПХТ повышались показатели аортальной жесткости, такие как СПВ, индекс аугментации.
9.	Макеева Л.М. и соавт. (2020) [15]	Пациенты с ХМЛ (n=97), получающих ИТК (нилотиниб, дазатиниб, иматиниб).	Проспективное наблюдательное исследование. Всем пациентам проводилась ЭКГ, ЭхоКГ, определялся ЛПИ. Пациенты проходили обследование в различные сроки приема ИТК (1-156 мес).	У 11% пациентов, получающих nilotinib, было выявлено снижение ЛПИ <0,9 с последующим развитием ПАОБ и отменой препарата. У 1 пациентки (6%) на фоне приема дазатиниба развилась ЛАГ.
10.	Hadzijušufovic E. и соавт. (2017) [16]	Пациенты с ХМЛ (n=36), получающих ИТК nilotinib.	Проспективное наблюдательное исследование. Период наблюдения с 2006 по 2013 гг.	Через 2 года наблюдения ПАОБ нижних конечностей развилась у 29% пациентов, через 3,7 лет у 47%, у 3% был выявлен ОКС.

№	Авторы (год) [ссылка]	Исследуемая популяция	Дизайн исследования	Результаты исследования
11.	Navi B.B. и соавт. (2017) [22]	Около 280 тысяч пар пациентов с онкологическим заболеванием и без него. Локализация рака: молочная железа, легкое, простата, кишечник, желудочная железа, мочевого пузыря, лимфома. Все онкобольные получали ПХТ. Пациенты без онкологического заболевания были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии с участниками основной группы.	Ретроспективное когортное исследование. Период наблюдения с 2002 по 2012 гг. Анализировались данные регистров, определялась частота развития АТ.	Через 6 месяцев наблюдения частота возникновения АТ у онкологических больных составила 4,7% против 2,2% в контрольной группе. Наиболее часто АТ был выявлен у больных с раком легкого (8,7%).
12.	Lee I. и соавт. (2019) [23]	Пациенты с опухолями мозга, получающие бевацизумаб (n=124) или другую ПХТ (n=989).	Ретроспективное когортное исследование. Период наблюдения с 2010 по 2015 гг.	Через 1 год наблюдения АТ был выявлен у 28% больных в группе бевацизумаба против 17% в контрольной группе, ВТЭ был выявлен у 13% пациентов, получающих бевацизумаб, против 9% в контрольной группе.

АГ – артериальная гипертония, АТ – артериальный тромбоз, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ВТЭ – венозный тромбоз/эмболизм, ДЭ – дисфункция эндотелия, иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИТК – ингибиторы тирозинкиназы, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ПАОБ – периферическая артериальная окклюзионная болезнь, ПХТ – полихимиотерапия, СПВ – скорость пульсовой волны, УЗДГ БЦА – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, ХМЛ – хронический миелолейкоз, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, BNP – мозговой натрийуретический пептид, ET – 1-эндотелин-1, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

профилактически принимавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)/антагонисты альдостерона/прямые ингибиторы ренина, был существенно меньше, чем у больных контрольной группы: 2,46 мм рт.ст. (95% ДИ 0,7-4,2) против 4,56 мм рт.ст. (95% ДИ 3,5-5,6;  $p=0,034$ ). В дальнейшем, эта тенденция сохранилась. Авторы исследования предполагают, что назначение кардиопротективной терапии до начала противоопухолевого лечения снижает вазотоксические эффекты ингибиторов VEGF [13].

В ретроспективном исследовании I. Lee и соавт. оценивалось влияние ингибитора VEGF бевацизумаба на частоту развития артериального тромбоза у пациентов с опухолями мозга. В сравнении с химиопрепаратами других классов, бевацизумаб способствовал более частому развитию артериального тромбоза: 28% в группе больных, получавших бевацизумаб, против 17% пациентов, получавших другие препараты [23].

Вазотоксическое воздействие 5-фторурацила и капецитабина было проанализировано в многоцентровом ретроспективном исследовании P. Osterlund и соавт. с участием 200 пациентов с раком желудка или кишечника [3]. У 63% участников на фоне химиотерапии были выявлены признаки ишемии миокарда, у 35% развился острый коронарный синдром (ОКС), подавляющему большинству пациентов (96%) была проведена коррекция противоопухолевого лечения в связи с развившейся кардио- и вазотоксичностью. Авторы связывают возникшие осложнения противоопухолевого лечения с токсическим действием препаратов на функцию эндотелия коронарных артерий [3].

Существенно меньшие показатели частоты возникновения ишемии миокарда и ОКС у онкологических пациентов на фоне приема 5-фторурацила и капецитабина были получены в проспективном исследовании J. Peng и соавт. Из 196 участников ишемия миокарда и ОКС развились у 19,9% и 1,1% соответственно, что возможно связано с разным подходом к диагностике данных осложнений [4].

В проспективных исследованиях A. Visvikis и соавт. [5], A. Catino и соавт. [12], E. Res и соавт. [14] было проанализировано влияние препаратов платины, антиметаболитов и ингибиторов тирозинкиназы на жесткость аорты при длительном лечении пациентов с колоректальным раком, метастатическим и первичным поражением почки. Во всех исследованиях отмечалось повышение скорости пульсовой волны (СПВ), аортального индекса аугментации, центрального и периферического АД, что потребовало назначения антигипертензивной терапии.

Существенно разные данные о частоте возникновения ПАОБ нижних конечностей у больных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), принимавших ингибиторы тирозинкиназы (нилотиниб) были получены в проспективных исследованиях Л.М. Макеевой и соавт. [15] и E. Hadzijasufovic и соавт. [16]. В первом случае снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)  $<0,9$  и развитие ПАОБ было выявлено у 11% пациентов, во втором случае при более длительном наблюдении (2 года) ПАОБ нижних конечностей развилась у 29% больных ХМЛ, а через 3,7 лет — у 47%. Авторы обоих исследований предполагают, что ишемия нижних конечностей возникла вследствие ДЭ и про-

грессирования атеросклероза.

В небольшом проспективном исследовании А.Ю. Филатовой и соавт. было показано, что механизмом развития атеросклероза у 35 пациенток с раком молочной железы на фоне терапии антрациклинами, таксанами и трастузумабом является не только ДЭ, но и повышенная активность субпопуляции Т-лимфоцитов с провоспалительными свойствами. Авторы исследования предполагают, что нарушения клеточного иммунитета связаны с провоспалительным влиянием опухоли и ПХТ [7].

## Заключение

Большинство противоопухолевых препаратов, используемых для лечения онкологических заболеваний, имеют кардио- и вазотоксические эффекты. Целью данного обзора являлся анализ современных данных о частоте возникновения и возможности профилактики таких сосудистых осложнений химиотерапии, как АГ,

ишемия миокарда, ОКС, венозный и артериальный тромбозы, ПАОБ нижних конечностей. Проведенный анализ показал, что все отобранные исследования являлись наблюдательными. Как правило, ретроспективные исследования основывались на большей выборке онкологических пациентов, чем проспективные, что может быть причиной существенного расхождения данных о частоте возникновения вазотоксических осложнений. Только в одном из отобранных исследований оценивалась профилактика вазотоксического эффекта противоопухолевого лечения, что является одним из перспективных направлений для дальнейшего изучения, так как предполагается, что детальное исследование вазотоксических эффектов противоопухолевого лечения позволит расширить спектр кардиопротективной терапии.

## Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

## References / Литература

1. Kirichenko YuYu, Ilgisonis IS, Ivanova TV, et al. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):2923 (In Russ.) [Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Иванова Т.В. и др. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2021;20(7):2923. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2923.
2. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch SM, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;23(10):e333-e465. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244.
3. Osterlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study. ESMO Open. 2022;7(3):100427. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100427.
4. Peng J, Dong C, Wang C, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. Cancer Commun. 2018;38(1):22. DOI:10.1186/s40880-018-0292-1.
5. Visvikis A, Kyvelou SM, Pietri P, et al. Cardiotoxic Profile and Arterial Stiffness of Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer. Cancer Manag Res. 2020;12:1175-85. DOI:10.2147/CMAR.S223032.
6. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani R, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives. Circulation. 2019;139(13):e579-e602. DOI:10.1161/CIR.0000000000000641.
7. Filatova AY, Vitsenya MV, Potekhina AV, et al. Atherosclerosis of brachiocephalic arteries and arterial stiffness in patients with breast cancer. Kardiologiia. 2019;59(15):43-52 (In Russ.) [Филатова А.Ю., Виценья М.В., Потехина А.В., и др. Атеросклероз брахиоцефальных артерий и артериальная жесткость у больных раком молочной железы. Кардиология. 2019;59(15):43-52].
8. Shah CP, Mareb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2019;13:1753944719843435. DOI:10.1177/1753944719843435.
9. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies—focus on hypertension and arterial thrombotic events. J Am Soc Hypertens. 2018;12(6):409-25. DOI:10.1016/j.jash.2018.03.008.
10. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-Induced Hypertension: Clinical Presentation and Molecular Understanding. Pharmacol Ther. 2018;182:152-60. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.08.012.
11. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, et al. Hypertension in Cancer Patients and Survivors Epidemiology, Diagnosis, and Management. JACC Cardio Oncol. 2019;1(2):238-51. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.009.
12. Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, et al. Longitudinal assessment of vascular function with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Circ Heart Fail. 2018;11(3):e 004408. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004408.
13. Bottorin WJ, Shuey MM, Manouchehri A, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. JACC Cardio Oncol. 2019;1(1):14-23. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.002.
14. Res E, Kyvelou SM, Vlachopoulos C, et al. Metastatic malignancies and the effect on arterial stiffness and blood pressure levels: the possible role of chemotherapy. Onco Targets Ther. 2018;11:6785-93. DOI:10.2147/OT.TS156318.
15. Makeeva LM, Emelina EI, Bykova AV, et al. Comparative Analysis of Cardiovascular Disorders in Patients with Chronic Myeloid Leukemia on Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Clinical Oncohematology. 2020;13(1):104-11 (In Russ.) [Макеева Л.М., Емелина Е.И., Быкова А.В. и др. Сравнительный анализ нарушений сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническим миелолейкозом на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы. Клиническая Онкогематология. 2020;13(1):104-11]. DOI:10.21320/2500-2139-2020-13-1-104-111.
16. Hadzijušufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. Leukemia. 2017;31(11):2388-97. DOI:10.1038/leu.2017.245.
17. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. Transl Res. 2020;225:33-53. DOI:10.1016/j.trsl.2020.06.012.
18. Plokhova EV, Dundua DP. Thrombosis in patients with malignancy. Kardiologiia. 2018;58(9S):19-28 (In Russ.) [Плохова Е. В., Дундуа Д. П. Проблема тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями. Кардиология. 2018;58(9S):19-28]. DOI:10.18087/cardio.2523.
19. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(20):2552-65. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1095.
20. Matsumura C, Chisaki Y, Sakimoto S, et al. Evaluation of thromboembolic events in cancer patients receiving bevacizumab according to the Japanese Adverse Drug Event Report database. J Oncol Pharm Pract. 2018;24(1):22-7. DOI:10.1177/1078155216679025.
21. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4703 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский Кардиологический Журнал 2021;26(9):4703. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4703.
22. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. J Am Coll Cardiol. 2017;70(8):926-38. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.047.
23. Lee I, Adimadhyam S, Nutescu EA, et al. Bevacizumab Use and the Risk of Arterial and Venous Thromboembolism in Patients with High-Grade Gliomas: A Nested Case-Control Study. Pharmacotherapy. 2019;39(9):921-8. DOI:10.1002/phar.2310.

### Сведения об Авторах / About the Authors

**Васюк Юрий Александрович** [Yurii A. Vasyuk]  
ORCID 0000-0003-2913-9797

**Шупенина Елена Юрьевна** [Elena Y. Shupenina]  
ORCID 0000-0001-6188-4610

**Носова Анастасия Геннадьевна** [Anastasia G. Nosova]  
ORCID 0000-0003-3066-0117

**Новосел Евгения Олеговна** [Eugenia O. Novosel]  
ORCID 0000-0002-9873-8665

**Выжигин Дмитрий Александрович** [Dmitry A. Vyzhigin]  
ORCID 0000-0003-1195-2974

# Статины и высокочувствительные сердечные тропонины: кардиотоксичность или перекрестная реактивность?

Чаулин А.М.<sup>1,2\*</sup>, Дупляков Д.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>2</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Россия

На сегодняшний день гиполипидемические препараты группы статинов являются одними из самых востребованных терапевтических агентов, применяемых для профилактики и лечения наиболее распространенных во всем мире атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Поэтому к статинам приковано значительное внимание исследователей для изучения дополнительных эффектов данных препаратов, что сопровождается открытием новых механизмов действия и свойств, которые следует учитывать для оптимизации тактики ведения пациентов с ССЗ. Помимо ключевого гиполипидемического эффекта статинов, связанного с ингибированием скорости-лимитирующего фермента (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы), исследователи сообщают о множестве других свойств данных препаратов. Важными обстоятельствами, способствующими раскрытию новых эффектов статинов, являются: улучшение методов исследования, и в первую очередь, их чувствительности и специфичности; открытие новых молекул и молекулярных путей, которые могут быть подвержены действию статинов. В целом, установленные на настоящее время многочисленные нелипидные эффекты статинов, можно разделить на две группы: благоприятные и побочные, которые необходимо принимать во внимание при ведении пациентов с ССЗ и коморбидными заболеваниями. Благодаря недавним исследованиям с использованием современных клинико-диагностических кардиомаркеров (высокочувствительных сердечных тропонинов), молекулярно-генетических и морфологических методов были выявлены потенциальные кардиотоксические свойства препаратов группы статинов. Особые опасения вызывают данные о статин-индуцированном повышении концентрации высокочувствительных сердечных тропонинов, которые являются ключевым и общепризнанным критерием повреждения миокарда. В данной статье мы обсуждаем возможные механизмы повышения концентрации сердечных тропонинов и кардиотоксические эффекты при применении статинов.

**Ключевые слова:** статины, сердечный тропонин Т, сердечный тропонин I, высокочувствительные сердечные тропонины, кардиотоксичность, перекрестная реактивность, ре-экспрессия.



**Для цитирования:** Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Статины и высокочувствительные сердечные тропонины: кардиотоксичность или перекрестная реактивность? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):209-216. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-01. EDN AQBCTF

## Statins and highly sensitive cardiac troponins: cardiotoxicity or cross-reactivity?

Chaulin A.M.<sup>1,2\*</sup>, Duplyakov D.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia

To date, hypolipidemic drugs of the statin group are among the most popular therapeutic agents used for the prevention and treatment of the most common worldwide atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD). Therefore, considerable attention of researchers is focused on statins to study the additional effects of these drugs, which is accompanied by the discovery of new mechanisms of action and properties that should be taken into account to optimize the tactics of managing patients with CVD. In addition to the key lipid-lowering effect of statins associated with the inhibition of the rate-limiting enzyme (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), researchers report a variety of other properties of these drugs. Important circumstances contributing to the disclosure of new effects of statins are: improvement of research methods, and first of all, their sensitivity and specificity; the discovery of new molecules and molecular pathways that may be affected by statins. In general, the currently established numerous non-lipid effects of statin drugs can be divided into two groups: favorable and side effects, which must be taken into account when managing patients with CVD and comorbid diseases. Thanks to recent studies using modern clinical diagnostic cardi biomarkers (highly sensitive cardiac troponins (CT)), molecular genetic and morphological methods, potential cardiotoxic properties of statin group drugs have been identified. Of particular concern are the data on a statin-induced increase in the concentration of highly sensitive CT, which are a key and generally recognized criterion for myocardial damage. In this article we discuss possible mechanisms of increasing the concentration of CT and cardiotoxic effects when using statins.

**Keywords:** statins, cardiac troponin T, cardiac troponin I, highly sensitive cardiac troponins, cardiotoxicity, cross-reactivity, reexpression.

**For citation:** Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Statins and highly sensitive cardiac troponins: cardiotoxicity or cross-reactivity? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):209-216. DOI:10.20996/1819-6446-2023-04-01. EDN AQBCTF

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alekseymichailovich22976@gmail.com

Received/Поступила: 19.07.2022

Accepted/Принята в печать: 03.11.2022

## Введение

С момента установления русскими учеными А.И. Игнатовским и Н.Н. Аничковым важной роли холестерина в патофизиологии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), усилия большинства исследователей были направлены на разработку препаратов, понижающих уровень холестерина в сыворотке крови. Вдохновленные открытием пенициллина А. Флемингом, многие исследователи и фармакологические компании принялись активно изучать вещества, синтезируемые грибами и различными микроорганизмами. Так, в результате подобных исследований в 1971 г. японский ученый А. Эндо обнаружил, что продукты жизнедеятельности грибов обладают гиполипидемическим действием. Первый статиновый препарат ML 236B, выделенный из культуральной среды *Penicillium citrinum* и названный компактином, конкурентно ингибировал ключевой фермент биосинтеза холестерина – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) – редуктазу [1, 2]. В последующих клинических исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность статинов, и они вплоть до настоящего времени остаются основными гиполипидемическими препаратами для лечения и профилактики атеросклероза и ССЗ [2].

По эффективности гиполипидемического действия и безопасности статины уступают разве что только ингибиторам пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа-9 (PCSK-9) [3, 4]. Данный фермент,

относящийся к классу сериновых, является важным участником метаболизма липопротеинов низкой плотности путем регулирования плотности их рецепторов на клеточной мембране гепатоцитов [5]. Однако, несмотря на то что моноклональные антитела против PCSK-9 (алирокумаб и эволокумаб) получили одобрение ведущих зарубежных органов (FDA в США и EMEA в Европе), в ближайшее время из-за экономической составляющей (стоимость лечения в год составляет 14 000-15 000 долларов США) они вряд ли получат такое же высокое распространение, как статины. По подсчетам исследователей, для экономической целесообразности стоимость препаратов, ингибирующих PCSK-9, должна снизиться как минимум на 70% [6].

Препараты группы статинов помимо своего основного гиполипидемического действия (помимо ингибирования ГМГ-КоА редуктазы) оказывают множество дополнительных (нелипидных) как благоприятных (плейотропных), так и нежелательных (токсических) эффектов. К числу последних относится гепатотоксичность, диабетогенное действие, миотоксичность, нейротоксичность и ряд других [7-9]. Побочные эффекты статинов, в значительной степени обусловлены тем, что биосинтез холестерина крайне сложен и включает множество реакций и компонентов метаболического пути (рис. 1), которые могут иметь значение для нормальной физиологии организма человека. Статины, блокируя биосинтез холестерина на уровне фермента ГМГ-КоА-редуктазы, могут вызывать дефицит этих не-

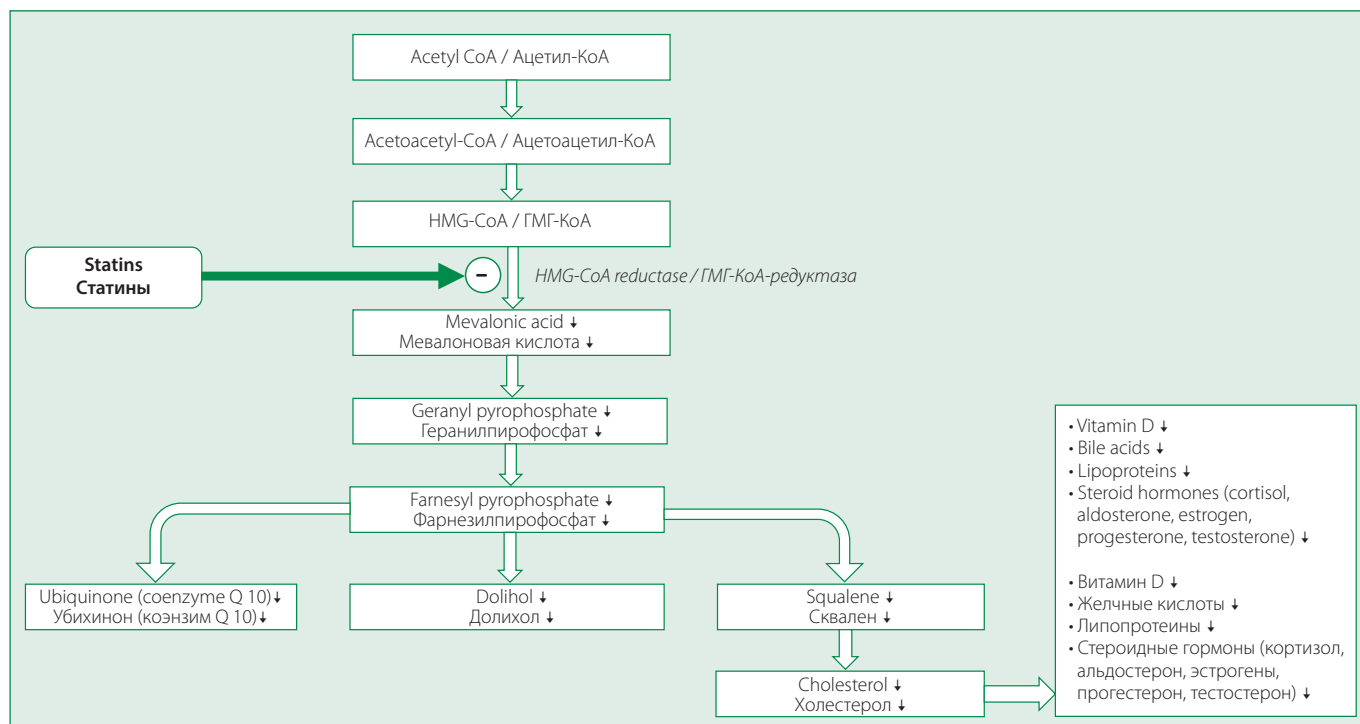


Figure 1 Schematic of cholesterol biosynthesis and additional metabolic pathways and components

Рисунок 1. Схема биосинтеза холестерина и дополнительные метаболические пути и компоненты

обходимых организму веществ. К числу последних относятся долихол, витамин D, желчные кислоты, стероидные гормоны, липопротеины и убихинон (коэнзим Q), играющий исключительную роль в организме, обладая энергетической [важнейший компонент дыхательной цепи в митохондриях клеток для генерации молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ)], антиоксидантной функциями, а также способностью стабилизировать мембраны клеток.

Важно отметить, что механизмы, лежащие в основе плейотропных и побочных эффектов, изучены не полностью, и по многим аспектам имеются противоречивые данные. Это обусловлено дизайном проводимых исследований. Что касается методов изучения, то они непрерывно совершенствуются, открывая новые возможности и изменяя наше представление о многих патологических и физиологических процессах, протекающих в организме. Наиболее наглядными примерами служат методы лабораторной диагностики, в частности иммунохимические анализы для определения сердечных тропонинов (СТ) в сыворотке крови, а также методы молекулярно-генетических и ультрамикроскопических исследований.

Первые методы определения сердечного тропонина-Т (СТ-Т) и сердечного тропонина-И (СТ-И), разработанные Н. Katus и соавт. в 1989 г. и В. Cummins и соавт. в 1987 г. имели крайне низкую чувствительность (высокую минимальную определяемую концентрацию порядка 500-1000 нг/л и выше) и могли выявлять только крупноочаговые инфаркты миокарда (ИМ) на поздних сроках от момента поступления (12-24 ч и более), поэтому значительно уступали используемому тогда в качестве золотого стандарта ферменту креатинфосфокиназа-МВ-изоформа [10]. При этом СТ считались строго внутриклеточными молекулами, а их наличие в сыворотке крови считалось патологическим признаком, свидетельствующим о гибели (необратимом повреждении) кардиомиоцитов (КМЦ). Однако, по мере повышения чувствительности тропониновых иммуноанализов минимальная определяемая концентрация значительно уменьшилась, составляя в современных (высоко- и ультра-чувствительных иммуноанализах) всего несколько нг/л и меньше, что позволяет выявлять повреждение на уровне единичных КМЦ [11, 12]. Так, в новом недавно разработанном анализе минимальная определяемая концентрация составляет всего 0,12 нг/л, что более чем в тысячу раз превышает чувствительность самых первых тропониновых иммуноанализов и в десятки раз больше, чем у высокочувствительных (ВЧ) анализов 1-го поколения [12]. Это позволило обнаружить СТ в сыворотке у всех полностью здоровых индивидуумов. В результате СТ перестали считаться только строго внутриклеточными молекулами, и при том условии, что их концентрация

<99 перцентиля, они могут рассматриваться в качестве нормальных метаболитов сердечной мышечной ткани [13, 14].

Более того, высоко- и ультрочувствительные методики определения СТ подняли вопрос о необходимости принимать во внимание гендерные, возрастные и циркадные особенности концентрации СТ при использовании быстрых алгоритмов диагностики ИМ [15-17]. Повышение чувствительности также способствовало появлению новых данных о диагностических возможностях неканонических для ССЗ биологических жидкостей, таких как моча [18] и ротовая жидкость [19, 20], создавая фундамент для дальнейших исследований неинвазивных диагностических подходов.

### **Механизмы статин-индуцированного повышения СТ: анализ результатов исследований**

По всей видимости, ВЧ СТ могут повышаться в сыворотке крови при действии ряда лекарственных препаратов и биологически-активных веществ, стимулирующих миокард, таких как кортизол, катехоламины и адреномиметики, тиреоидные гормоны, что объясняется тем, что у здоровых людей циркадные колебания уровней СТ совпадают с циркадными ритмами активности эндокринных желез, продуцирующих данные гормоны [17, 21, 22]. Тем самым, КМЦ стали рассматриваться как чрезвычайно чувствительные к действию различных факторов клетки. Считается, что некоторые лекарственные препараты, такие как статины, обладают благоприятными эффектами на миокард пациентов, в связи с чем их эффекты на уровень СТ не изучались. Поэтому весьма интересными являются данные S. Ünlü и соавт. [23], сообщившими о значимом влиянии статинов на уровни ВЧ СТ-Т. В исследование было включено 56 пациентов, из которых 26 принимали статины (основная группа), и 30 человек не принимали статины (контрольная группа). Все участники исследования выполняли умеренные физические упражнения по фиксированному протоколу. Образцы крови были взяты до физической нагрузки и через 4 ч после. У тех испытуемых, которые принимали статины и выполнили физические упражнения концентрация ВЧ СТ-Т через 4 ч значительно повысилась по сравнению с исходными показателями ( $11,4 \pm 15,2$  против  $7,7 \pm 12,6$  нг/л,  $p=0,004$ ). В контрольной группе пациентов, которые не принимали статины, а выполняли только физические упражнения, уровень ВЧ СТ-Т не был повышен через 4 ч ( $7,74 \pm 5,7$  против  $6,4 \pm 3,5$  нг/л,  $p=0,664$ ) [23]. Таким образом, концентрация ВЧ СТ-Т в опытной группе была значимо выше, чем в контрольной.

Кроме того, у некоторых пациентов, принимающих статины, кинетика подъема ВЧ СТ-Т соответствовала

диагностическим критериям ИМ без подъема сегмента ST, утвержденным Европейским обществом кардиологов [23,24].

Результаты, полученные S. Ünlü и соавт. не согласуются с данными других исследователей [25,26]. А. Trentini и соавт. изучали влияние статинов на разные типы мышечных волокон. Оценивались изменения концентрации медленной и быстрой изоформ скелетных тропонинов (ssTnI и fsTnI соответственно) и общей креатинфосфокиназы, а также маркера повреждения сердечной мышцы – CT-I. У пациентов, принимающих статины специфически повышалась концентрация fsTnI, но не ssTnI. Данная находка свидетельствует о более выраженном повреждающем действии статинов на быстросокращающиеся мышечные волокна. Кроме того, на фоне терапии статинами часто отмечалось субклиническое увеличение уровня fsTnI, но не общей креатинфосфокиназы, что свидетельствует о более высокой чувствительности и диагностической ценности fsTnI на ранних этапах развития статиновой миопатии. Уровни CT-I не подвергались значимому изменению в группе лиц, принимающих статины, по сравнению с лицами их не принимающих, что дополнительно подтверждает избирательность (селективность) повреждающего действия статинов именно на скелетные мышечные волокна [25]. Т. Eijssvogels и соавт. изучали влияние статинов на концентрацию CT-I у бегунов-марафонцев через 1 и 24 часа после финиша. Применение статинов не оказало значимого влияния на величину высвобождения CT-I ( $p=0,47$ ) или количество бегунов, у которых уровень CT-I превышал диагностическую точку для исключения ИМ (57% против 51%,  $p=0,65$ ). Кроме того, не было выявлено значимой связи между дозировками статинов и высвобождением cTnI ( $r=0,09$ ,  $p=0,65$ ). На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу, что индуцированное марафоном увеличение cTnI не изменяется при использовании статинов [26].

Анализируя возможные причины получения несогласованных результатов, можно отметить различия в дизайне проводимых исследований, а также методах определения CT. Так, в исследовании Т. Eijssvogels участники не были обследованы на наличие ишемической болезни сердца, в отличие от работы S. Ünlü и соавт. Помимо этого, в двух исследованиях А. Trentini и Т. Eijssvogels концентрация CT-I определялась при помощи умеренно чувствительных методик, тогда как S. Ünlü использовал ВЧ метод для определения CT-Т. Различалось и время взятия биоматериала у пациентов после физических нагрузок. Например, слишком ранее (через 1 ч) и слишком позднее (через 24 ч) время взятия биоматериала, как в исследовании Т. Eijssvogels, может не дать точного представления о уровне CT, поскольку момент высвобождения CT слишком ранний, а в течение

суток уже возможна нормализация повышенных значений CT у здоровых лиц.

Кроме того, чувствительности обычных (умеренно-чувствительных) методов определения CT может не хватать для детекции нанесенного субклинического урона миокарду [25, 26], тогда как ВЧ методики способны зарегистрировать факт даже самого незначительного повреждения [23]. Таким образом, статинотерапия на фоне дополнительной умеренной физической нагрузки не только оказывает неблагоприятное действие на миокард, но и может повлиять на точность диагностики ИМ по данным современных диагностических алгоритмов Европейского общества кардиологов при использовании ВЧ CT-Т. С другой стороны, можно предположить, что в исследовании S. Ünlü и соавт. [23] произошла перекрестная реакция анти-CT-Т антител именно со скелетными изоформами тропонинов, повысившимися из-за миотоксического действия статинов, т.е. имело место ложное повышение CT [27]. Повышение уровней ВЧ CT-Т и ВЧ CT-I в 68% и 4% случаях соответственно, недавно были обнаружены у пациентов с различными миопатиями при отсутствии явных признаков ССЗ [28]. Весьма примечательно, что перекрестные реакции более всего характерны для ВЧ методов определения CT-Т, который и был использован в исследовании [23].

Интересный случай повышения уровней CT после приема статинов был описан английскими исследователями Р. Collinson и Р. Kiely [29]. У стабильной пожилой пациентки, принимающей аторвастатин, уровни ВЧ CT-Т были значительно повышены и составили 55 нг/л (99 перцентиль=14 нг/л). При повторных (серийных) измерениях ВЧ CT-Т также были обнаружены повышенные концентрации ВЧ CT-Т (120 нг/л и 25 нг/л), но концентрации ВЧ CT-I все это время были в пределах нормы (5 и 7 нг/л при уровне 99 перцентиль=30 нг/л). Ввиду отсутствия сколько-нибудь значимой кардиологической симптоматики, исследователи сделали вывод о наличии ложноположительного повышения уровня ВЧ CT-Т. В процессе дальнейшего изучения исследователями в качестве возможных ложноположительных факторов были исключены такие причины, как гетерофильные антитела и образование макротропонинового комплекса [29]. Тем самым наиболее вероятными механизмами повышения ВЧ CT-Т является либо прямое кардиотоксическое действие аторвастатина на КМЦ, либо ложноположительные реакция анти-CT-антител с молекулами скелетного тропонина Т, который высвобождался из скелетных мышечных волокон из-за их повреждения аторвастатином.

Повреждение скелетных мышц при определенных состояниях (при хронической почечной недостаточности [30], наследственных скелетных миопатиях [30, 31] и некоторых типах гликогенозов (болезнь Помпе) [32])

**Table 1. Possible mechanisms for elevated cardiac troponins after statins taking**

**Таблица 1. Возможные механизмы повышения СТ после приема статинов**

Механизмы повышения	Комментарий
Кардиотоксическое действие статинов	СТ повышаются из-за прямого кардиотоксического влияния статинов на КМЦ.
Ложноположительное повышение СТ	СТ повышаются из-за неспецифического взаимодействия анти-СТ-антител с молекулами скелетных тропонинов, которые высвобождаются из-за статин-индуцированного повреждения скелетных мышц (статин-индуцированной миопатии)
Повторная экспрессия (реэкспрессия) молекул СТ в скелетных мышцах	Молекулы СТ повторно экспрессируются в поврежденных скелетных мышечных волокнах и высвобождаются в кровоток реагируют с анти-СТ-антителами
КМЦ – кардиомиоциты, СТ – сердечные тропонины	

может сопровождаться повторной экспрессией (реэкспрессией) молекул СТ в скелетных мышечных волокнах и соответственно приводить к повышению сывороточных уровней данных кардиоспецифических маркеров путем высвобождения последних в кровоток. Гипотетически, можно предположить, что статин-индуцированное повреждение скелетных мышц также приведет к внекардиальной реэкспрессии молекул СТ. Вместе с тем, следует отметить, что это весьма противоречивый механизм [27, 28, 33] и некоторые исследователи его опровергают.

В целом, основываясь на проведенном анализе литературы, возможные механизмы повышения СТ можно суммировать в табл. 1.

### Потенциальные механизмы токсического действия статинов на КМЦ (экспериментальные данные)

Практически с момента своего создания статины демонстрировали выраженный противоатерогенный эффект путем значимого снижения уровней холестерина риска развития и прогрессирования атеросклеротических ССЗ, в связи с чем даже сама мысль о возможном наличии негативных эффектов этих препаратов на миокард казалась крайне невероятной. Однако, усовершенствованные методы лабораторной диагностики, гистологии и молекулярной биологии привнесли ряд новых данных о наличии потенциальных кардиотоксических свойств у статинов [34-38]. J. Godoy и соавт. изучали развитие ультраструктурных изменений в миокарде крыс под действием статинов (аторвастатин и правастатин). При длительном (в течение 7 мес) пероральном введении аторвастатина (но не правастатина) крысам отмечались значительные ультраструктурные нарушения митохондрий: набухание, изменение

их размеров, смещение, физическое разъединение друг от друга, которые в нормальных КМЦ все стыкуются между собой с помощью митохондриальных контактов, формируют хондриом по типу трехмерной сети [34]. Весьма примечательно, что подобные ультраструктурные изменения митохондрий также характерны для скелетных мышечных тканей при лечении статинами [39, 40], а в сердечной мышце рассматриваются в качестве основного признака метаболических изменений, часто предшествующих развитию сердечной дисфункции [40-42].

При изучении влияния статинов на экспрессию генов в КМЦ оказалось, что аторвастатин, но не правастатин репрессировал гены, отвечающие за поддержание целостности и оптимального функционирования митохондрий. Помимо этого, исследователи обнаружили, что аторвастатин, но не правастатин подавляет передачу внутриклеточных сигналов сердечного Akt/mTOR [34], которые, как было показано ранее, регулируют физиологическую функцию сердца и выживаемость КМЦ [35]. Тем самым поднимается вопрос о том, как длительное ингибирование mTOR при введении аторвастатина [34] повлияет на целостность и выживаемость КМЦ.

Аторвастатин также неблагоприятным образом влияет на эндоплазматический ретикулум, вызывая стресс эндоплазматического ретикулума *in vitro* и последующий апоптоз КМЦ [34]. В исследовании S. Ghavami и соавт. также сообщалось, что симвастатин индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз в фибробластах, локализирующихся в предсердиях человека [43].

Y. Zhu и соавт. [37] обнаружили, что вызванное статинами истощение мембранного холестерина в КМЦ приводит к нарушению архитектуры поперечных (Т) – канальцев, которые являются ключевыми структурами для сопряжения процессов сокращения миокарда. Помимо ремоделирования Т-канальцев КМЦ, изучая морфологию миокарда в экспериментальной модели (изолированном перфузируемом по Лангендорфу миокарда), исследователи обнаружили нарушение целостности вставочных дисков (межклеточных связей) между КМЦ.

Статины также могут оказывать влияние на поглощение глюкозы КМЦ, при этом правастатин и розувастатин, в отличие от аторвастатина оказывают менее значимое влияние на этот процесс [36]. Ингибирование аторвастатином поглощения глюкозы КМЦ, может приводить к снижению аэробного метаболизма миокарда, поскольку глюкоза является одним из главных энергоресурсов для миокарда.

И наконец, в качестве последнего потенциального долгосрочного механизма кардиотоксичности статинов по отношению к миокарду можно рассматривать тот

**Table 2. Main possible mechanisms of statin cardiotoxicity**

**Таблица 2. Основные возможные механизмы кардиотоксичности статинов**

<b>Механизмы токсического действия</b>	<b>Комментарий</b>
Повреждение митохондрий КМЦ	Повреждение митохондрий ведет к угнетению аэробного гликолиза в КМЦ, и как следствие, к снижению образования энергии (АТФ), необходимой для оптимального функционирования и поддержания структурной целостности КМЦ.
Стресс эндоплазматического ретикула в КМЦ	Нарушение функционирования эндоплазматического ретикула сопровождается нарушением кальциевого гомеостаза КМЦ, поддержание которого имеет исключительное значение в процессах сокращения-расслабления сердечной мускулатуры.
Дефицит убихинона	Убихинон, являясь важнейшим компонентом дыхательной цепи митохондрий, играет исключительную роль в генерации молекул АТФ в КМЦ
Индукция апоптоза кардиомиоцитов	Статин-индуцированный апоптоз КМЦ может развиваться из-за ряда факторов: 1) энергодифицит как проявление митохондриального повреждения и снижения образования убихинона; 2) дисбаланс кальциевого гомеостаза как проявления стресса эндоплазматического ретикула; 3) ингибирование антиапоптотического пути Akt/mTOR в КМЦ
Деформация вставочных дисков между КМЦ	Чрезмерное снижение холестерина из-за приема статинов может приводить к нарушению строения и функционирования тех клеточных структур, в которых он содержится в больших количествах, в частности, плазматическая мембрана, Т-каналы, вставочные диски КМЦ
Ингибирование поступления глюкозы в КМЦ	Поскольку глюкоза является важнейшим энергосубстратом для КМЦ, ограничение ее поступления может сопровождаться снижением образования энергии АТФ в КМЦ
Диабетогенное (гипергликемическое) действие	Данный эффект статинов в перспективе может способствовать развитию диабетических ангиопатий, в том числе в коронарных артериях, что может привести к субклиническому повреждению и высвобождению цитоплазматической фракции СТ
КМЦ – кардиомиоцит, СТ – сердечные тропонины, АТФ – аденозинтрифосфорная кислота	

факт, что статины повышают риск развития сахарного диабета [44], что впоследствии может повысить риск развития атеросклероза коронарных сосудов и субклинического повреждения миокарда из-за снижения доставки кислорода к КМЦ.

Таким образом, вызванные статинами неблагоприятные миотоксические эффекты могут быть характерны как для скелетной, так и для сердечной мышечной ткани. Различные статины могут иметь разные эффекты на молекулярно-генетическом и клеточном уровнях, индуцируя или подавляя определенные внутриклеточные сигналы, которые могут усиливать благоприятные эффекты на миокард, или напротив их ослаблять и вызывать неблагоприятные изменения. Необходимы дополнительные исследования экспериментального и клинического характера для лучшего понимания плейотропных эффектов статинов и их влияния на КМЦ. Следует помнить, что некоторые из приведенных выше данных получены в экспериментах на животных и не могут переноситься на человека.

Основные возможные механизмы, потенциально лежащие в основе кардиотоксичности статинов обобщены в табл. 2.

### **Гипотетические факторы риска развития кардиотоксичности и повышения концентрации ВЧ СТ при применении статинов**

Гипотетически, можно выделить ряд факторов, которые при комбинированном влиянии совместно со статинами могут усилить кардиотоксические свойства последних и/или поспособствовать повышению концентрации ВЧ СТ.

1) *Сочетанное воздействие биологических и физиологических факторов (физических нагрузок, стрессовых ситуаций, пол, возраст)*. На сегодняшний день установлено, что ряд физиологических и биологических факторов может способствовать и/или напротив ослаблять повреждение миокарда. Так, например, физические нагрузки [45] и стрессовые ситуации [46] ассоциируются с обратимыми субклиническими повреждениями КМЦ и повышением концентрации ВЧ СТ, поэтому влияние данных факторов может дополнительно способствовать повышению уровней ВЧ СТ. Определенную роль могут сыграть пол, возраст пациентов. Так, у пациентов молодого возраста концентрации ВЧ СТ значимо ниже, чем у пациентов пожилого возраста [14, 47], что может свидетельствовать о их более высокой восприимчивости к повреждающему действию ряда факторов, в том числе и статинов. Подобная аналогия прослеживается и с учетом гендерной принадлежности: базовые концентрации ВЧ СТ у мужчин выше, чем у женщин, что, связывают с наличием у последних ряда дополнительных защитных механизмов от кардиотоксических эффектов, обусловленных высоким уровнем эстрогенов (уменьшение оксидативного стресса, вазодилатация коронарных сосудов, антиапоптотические эффекты и др.) [48]. Тем, самым при сочетанном влиянии статинов более устойчивыми

к их негативному эффекту, гипотетически, будут пациенты женского пола.

2) *Наличие сопутствующих заболеваний, оказывающих негативное влияние на КМЦ.* Наличие и степень развития сопутствующих многих сердечных и внесердечных нозологий, затрагивающих в процессе патогенеза КМЦ [49], также может считаться вероятным фактором риска более выраженного повреждения и повышения концентрации ВЧ СТ при сочетании с использованием статинов.

3) *Генетическая детерминация.* На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о генетической детерминации увеличения СТ при применении статинов, однако, можно выдвинуть гипотетически оправданные предположения о ее важной роли. Так, наличие генетических полиморфизмов/мутаций в генах, кодирующих информацию об антиоксидантных ферментах или ферментах, ответственных за образование АТФ или ряда важных митохондриальных белков КМЦ (например, убихинона). Так, например, при наличии базового дефицита убихинона [50] у пациентов, принимающих статины (данные препараты вызывают снижение образования этого эссенциального для КМЦ убихинона), риск развития повреждения КМЦ значительно усилится, по сравнению с пациентами, у которых базовый запас убихинона в миокарде нормальный или высокий.

4) *Аналитические проблемы.* Нельзя не упомянуть и возможные аналитические риски, связанные с ложноположительным повышением концентрации ВЧ СТ при применении статинов. Так, риск развития ложноположительного повышения концентрации ВЧ СТ зависит от тест-системы производителя, что было показано в работе J. Schmid и соавт. [28]. Тем самым, некоторые тест-системы могут давать ложноположительное повышение ВЧ СТ из-за повреждения скелетных мышц, которое весьма характерно для препаратов группы статинов.

Таким образом, учитывая противоречивость и недостаточную изученность существующих сведений о кардиотоксичности статинов, мы полагаем, что для подтверждения или исключения кардиотоксических эффектов статинов необходимы дальнейшие исследования с использованием методов экспериментального моделирования: введение лабораторным животным разных статинов с разной дозировкой с последующим исследованием сыворотки крови ВЧ методами определения СТ, а также оценки морфологических изменений миокарда на ультраструктурном уровне организации при помощи электронной микроскопии.

## Закключение

Таким образом, принимая во внимание имеющиеся на сегодняшний момент сведения, можно предполагать наличие у некоторых статинов кардиотоксических эффектов. Подтверждением тому служат данные о повышении ВЧ СТ-Т у тех пациентов, которые принимают статины, а также экспериментальные работы по изучению кардиотоксических свойств статинов на ультраструктурном и молекулярном уровнях организации. Однако, имеющихся данных на данный момент недостаточно, чтобы окончательно подтвердить или опровергнуть наличие кардиотоксических эффектов у статинов. Тем самым, следует отметить, что польза от применения статинов по показаниям, превышает риски возможной кардиотоксичности данных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения точной причины повышения ВЧ СТ при применении статинов и подтверждения/опровержения кардиотоксических эффектов статинов.

**Relationships and Activities.** None.

**Отношения и Деятельность.** Нет.

## References / Литература

1. Sergienko I. The story of statins. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2011;1(2):57-66 (In Russ.) [Сергиенко И.В. История появления статинов. Атеросклероз и Дислипидемии. 2011;1(2):57-66].
2. Dreeva ZV, Ageev FT. History of statins development. New prospects. Medical Council. 2017;1(1):202-7 (In Russ.) [Дреева З.В., Агеев Ф.Т. История рождения статинов новые перспективы. Медицинский Совет. 2017;1(1):202-7]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-11-202-207.
3. Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Shikh EV, et al. PCSK9 Inhibitors in the Management of Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Guidelines and Reimbursement Issues. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020;16(4):644-53 (In Russ.) [Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., и др. Ингибиторы PCSK9 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации и вопросы обеспечения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(4):644-53]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-21.
4. Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. Cardiology: News, Opinions, Training. 2019;7(2):45-57 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. Кардиология: Новости, Мнения, Обучение. 2019;7(2):45-57]. DOI:10.24411/2309-1908-2019-12005.
5. Chaulin AM, Duplyakov DV. The role of PCSK9 in the regulation of lipoprotein transport (literature review). Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2021;24(1):42-5 (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор литературы). Вопросы Биологической, Медицинской и Фармацевтической Химии. 2021;24(1):42-5]. DOI:10.29296/25877313-2021-01-00.
6. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing cardiovascular risk from Health system and private payer perspectives. PLoS One. 2017;12(1):e0169761. DOI:10.1371/journal.pone.0169761.
7. Drapkina OM, Kostyukovich MV. Metabolic syndrome: the problem of the hepatotoxicity in patients treated with statins. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2011;3(4):45-51 (In Russ.) [Драпкина О.М., Костокевич М.В. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами. Атеросклероз и Дислипидемии. 2011;3(4):45-51].
8. Chaulin AM. The main side effects of statins in clinical practice. Journal of Clinical Practice. 2022;13(2):98-107 (In Russ.) [Чаулин А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике. Клиническая Практика. 2022;13(2):98-107]. DOI:10.17816/clinpract108076.

9. Dyadyk AI, Kugler TE, Suliman YV, et al. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(4):266-76 (In Russ.) [Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., и др. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. Архив Внутренней Медицины. 2018;8(4):266-76]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276.
10. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2590 (In Russ.) [Чайлин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения основные аналитические характеристики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2021;20(2):2590]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2590.
11. Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. Journal of Clinical Practice. 2020;11(3):75-84 (In Russ.) [Чайлин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая прогностическая ценность. Часть 1. Клиническая Практика. 2020;11(3):75-84]. DOI:10.17816/clinpract34284.
12. Garcia-Osuna A, Gaze D, Grau-Agramunt M, et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. Clin Chim Acta. 2018;486:224-31. DOI:10.1016/j.cca.2018.08.015.
13. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorjeva EV, et al. Metabolism of cardiac troponins (literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4):103-15 (In Russ.) [Чайлин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний. 2019;8(4):103-15]. DOI:10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
14. Trupp RJ, Albert G, Ziegler A. Sex-specific 99th percentiles derived from the AACC Universal Sample Bank for the Roche Gen 5 cTnT assay: Comorbidities and statistical methods influence derivation of reference limits. Clin Biochem. 2018;52:173. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2017.11.003.
15. Chaulin AM, Duplyakov D. Analytical review of modern information on the physiological and pathochemical mechanisms of the release of cardiospecific proteins from muscle tissue, methodology and technologies of their research, interpretation of the results. Laboratory Diagnostics. Eastern Europe. 2022;11(1):78-97 (In Russ.) [Чайлин А.М., Дупляков Д.В. Аналитический обзор современных сведений о физиологических и патохимических механизмах высвобождения из мышечной ткани кардиоспецифических белков, методологии и технологиях их исследования, трактовке результатов. Лабораторная Диагностика. Восточная Европа. 2022;11(1):78-97]. DOI:10.34883/PI.2022.11.1.018.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
17. Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(35):4061 (In Russ.) [Чайлин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(35):4061]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4061.
18. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, et al. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. Signa Vitae. 2017;13(Suppl 3):62-4. DOI:10.22514/SV133.062017.13.
19. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorjeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. Kardiologiya. 2019;59(11):66-75 (In Russ.) [Чайлин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. Кардиология. 2019;59(11):66-75]. DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414.
20. Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, et al. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):3814 (In Russ.) [Чайлин А.М., Дуплякова П.Д., Бикбаева Г.Р., и др. Концентрация высокочувствительного тропонина I в ротовой жидкости у пациентов с острым инфарктом миокарда: пилотное исследование. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(12):3814]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3814.
21. Zaninotto M, Padoan A, Mion MM, et al. Short-term biological variation and diurnal rhythm of cardiac troponin I (Access hs-TnI) in healthy subjects. Clin Chim Acta. 2020;504:163-7. DOI:10.1016/j.cca.2020.02.004.
22. Tsareva YuO, Mayskova EA, Fedotov EA, et al. Circadian rhythms of thyroid hormones in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation. Kardiologiya. 2019;59(35):23-9 (In Russ.) [Царева Ю.О., Майскова Е.А., Федотов Э.А., и др. Циркадные ритмы тиреоидных гормонов у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019;59(35):23-9]. DOI:10.18087/cardio.2506.
23. Ünlü S, Nurkoç SG, Sezenöz B, et al. Impact of statin use on high sensitive troponin T levels with moderate exercise. Acta Cardiol. 2019;74(5):380-5. DOI:10.1080/00015385.2018.1510801.
24. Collet JP, Thiele H, Barabato E, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
25. Trentini A, Spadaro S, Rosta V, et al. Fast skeletal troponin I, but not the slow isoform, is increased in patients under statin therapy: a pilot study. Biochem Med (Zagreb). 2019;29(1):010703. DOI:10.11613/BM.2019.010703.
26. Eijssvoegels TM, Januzzi JL, Taylor BA, et al. Impact of statin use on exercise-induced cardiac troponin elevations. Am J Cardiol. 2014;114(4):624-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.05.047.
27. Chaulin A. The Main Causes and Mechanisms of the Formation of False Positive Results of Troponin Immunotests. Laboratory Diagnostics. Eastern Europe. 2022;11(2):132-47 (In Russ.) [Чайлин А. Основные причины и механизмы формирования ложноположительных результатов тропониновых иммунотестов. Лабораторная Диагностика. Восточная Европа. 2022.11(2):132-47]. DOI:10.34883/PI.2022.11.2.012.
28. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. J Am Coll Cardiol. 2018;71(14):1540-9. DOI:10.1016/j.jacc.2018.01.070.
29. Collinson P, Kiely P. Unexpected Troponin Elevation in a Patient Treated with Atorvastatin. J Appl Lab Med. 2020;5(4):798-801. DOI:10.1093/jalm/jfaa031.
30. Ricchiuti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. Clin Chem. 1999;45(12):2129-35.
31. Messner B, Baum H, Fischer P, et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. Am J Clin Pathol. 2000;114(4):544-9.
32. Wens SC, Schaaf GJ, Michels M, et al. Elevated Plasma Cardiac Troponin T Levels Caused by Skeletal Muscle Damage in Pompe Disease. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(1):6-13. DOI:10.1161/CIRC-GENETICS.115.001322.
33. Vroemen WHM, de Boer D, Streng AS, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Skeletal Myopathies: Skeletal TnT Cross-Reactivity and/or Cardiac TnT Expression? J Am Coll Cardiol. 2018;72(3):347-9. DOI:10.1016/j.jacc.2018.05.017.
34. Godoy JC, Niesman IR, Busija AR, et al. Atorvastatin, but not pravastatin, inhibits cardiac Akt/mTOR signaling and disturbs mitochondrial ultrastructure in cardiac myocytes. FASEB J. 2019;33(1):1209-25. DOI:10.1096/fj.201800876R.
35. Zhang D, Contu R, Latronico MV, et al. MTORC1 regulates cardiac function and myocyte survival through 4E-BP1 inhibition in mice. J Clin Invest. 2010;120(8):2805-16. DOI:10.1172/JCI43008.
36. Jiang Z, Yu B, Li Y. Effect of Three Statins on Glucose Uptake of Cardiomyocytes and its Mechanism. Med Sci Monit. 2016;22:2825-30. DOI:10.12659/msm.897047.
37. Zhu Y, Zhang C, Chen B, et al. Cholesterol is required for maintaining T-tubule integrity and intercellular connections at intercalated discs in cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol. 2016;97:204-12. DOI:10.1016/j.yjmcc.2016.05.013.
38. Kumazaki M, Ando H, Ushijima K, Fujimura A. Comparative effects of statins on murine cardiac gene expression profiles in normal mice. Eur J Pharmacol. 2013;707(1-3):71-7. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.03.022.
39. Kaufmann P, Török M, Zahno A, et al. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria. Cell Mol Life Sci. 2006;63(19-20):2415-25. DOI:10.1007/s00108-006-6235-z.
40. Apostolopoulos M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. Eur J Clin Invest. 2015;45(7):745-54. DOI:10.1111/eci.12461.
41. Milner DJ, Mavroidis M, Weisleder N, Capetanaki Y. Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial distribution and respiratory function. J Cell Biol. 2000;150(6):1283-98. DOI:10.1083/jcb.150.6.1283.
42. Zemljic-Harpf AE, Ponrartana S, Avalos RT, et al. Heterozygous inactivation of the vinculin gene predisposes to stress-induced cardiomyopathy. Am J Pathol. 2004;165(3):1033-44. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63364-0.
43. Ghavami S, Yeganeh B, Stelmack GL, et al. Apoptosis, autophagy and ER stress in mevalonate cascade inhibition-induced cell death of human atrial fibroblasts. Cell Death Dis. 2012;3(6):e330. DOI:10.1038/cddis.2012.61.
44. Drapkina OM. Statins and the risk of diabetes mellitus. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(4):444-7 (In Russ.) [Драпкина О.М. Статины и риск развития сахарного диабета. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(4):444-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-4-444-447.
45. Chaulin AM, Duplyakov DV. Physical Activity And Cardiac Markers: Part 1. Human. Sport. Medicine. 2022;22(2):15-28 (In Russ.) [Чайлин А.М., Дупляков Д.В. Физические нагрузки и кардиомаркеры. Часть 1. Человек. Спорт. Медицина. 2022;22(2):15-28]. DOI:10.14529/hsm220202.
46. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. The association between cortisol response to mental stress and high-sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. J Am Coll Cardiol. 2013;62(18):1694-1701. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.070.
47. Gore MO, Seliger LS, Defilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. J Am Coll Cardiol. 2014;63(14):1441-8. DOI:10.1016/j.jacc.2013.12.032.
48. Chaulin A. Gender characteristics of the levels of cardiac troponins in blood serum and the importance of using information about them in the tactics of diagnosis of acute coronary syndrome (literature review). Laboratory Diagnostics. Eastern Europe. 2022;11(3):323-338 (In Russ.) [Чайлин А.М. Гендерные особенности уровней содержания сердечных тропонинов в сыворотке крови и значимость использования сведений о них в тактике диагностики острого коронарного синдрома (обзор литературы). Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2022;11(3):323-338]. DOI:10.34883/PI.2022.11.3.008.
49. Chaulin AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. Life (Basel). 2021;11(9):914. DOI:10.3390/life11090914.
50. Yubero D, Montero R, Santos-Ocaña C, Salvati L, Navas P, Artuch R. Molecular diagnosis of coenzyme Q10 deficiency: an update. Expert Rev Mol Diagn. 2018;18(6):491-8. DOI:10.1080/14737159.2018.1478290.

Сведения об Авторах / About the Authors

**Чайлин Алексей Михайлович** [Aleksey M. Chaulin]  
eLibrary SPIN 1107-0875, ORCID 0000-0002-2712-0227

**Дупляков Дмитрий Викторович** [Dmitry V. Duplyakov]  
eLibrary SPIN 5665-9578, ORCID 0000-0002-6453-2976

## К юбилею Валерия Ивановича Подзолкова

*В апреле 2023 г. отметил свой юбилей профессор Подзолков Валерий Иванович – известный терапевт и кардиолог, ведущий специалист в области изучения патогенетических механизмов, диагностики и лечения артериальной гипертензии, вице-президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, наследник лучших традиций своих учителей из старейшей терапевтической клиники России, в стенах которой он прошел путь от клинического ординатора до профессора и заведующего кафедрой.*



Профессор Подзолков Валерий Иванович внес значительный вклад в понимание основ патогенеза, диагностики и лечения артериальной гипертензии, гендерных и возрастных особенностей течения и лечения этого заболевания. Его многолетний, кропотливый труд воплотился в большом количестве печатных работ по данной проблеме, в том числе в монографиях: «Гипертоническая болезнь», «Артериальная гипертензия», «Патофизиология сердца и сосудов». Валерий Иванович одним из первых в России активно внедрял в клиническую практику метод суточного мониторинга артериального давления, который в настоящее время стал золотым стандартом диагностики и персонализированного подхода при подборе антигипертензивной терапии.

Валерий Иванович является признанным авторитетом в области изучения состояния микроциркуляции, им предложена концепция ведущей роли микроциркуляторных нарушений в генезе развития и прогрессирования поражения органов-мишеней при гипертензивной болезни. Результаты работы были обобщены

в монографии «Микроциркуляция в кардиологии» и представлены в многочисленных публикациях и докладах.

Подзолков В.И. один из создателей гендерной кардиологии в России, большую известность имеют его работы по изучению артериальной гипертензии у женщин и особенностей диагностики и лечения кардиологических нарушений при естественной и хирургической менопаузе. Он является руководителем рабочей группы по гендерной и возрастной гипертензиологии в рамках президиума Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, автором исследований гендерных особенностей микроциркуляции и эндотелиальной функции, почечной гемодинамики, нейрогуморального статуса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сфера научных интересов профессора Подзолкова В.И. многогранна. Научные работы, направленные на изучение особенностей патогенеза, эволюции течения и тактики лечения таких популяционно значимых заболеваний как: фибрилляция предсердий и хрониче-

Received/Поступила: 31.03.2023

Accepted/Принята в печать: 01.04.2023

ская сердечная недостаточность получили широкое признание, разработанные алгоритмы успешно применяются в клинической практике.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) клиника факультетской терапии №2 Сеченовского Университета (директор Подзолков В.И.) функционировала как ковидный госпиталь, что позволило накопить существенный опыт диагностики и лечения острого COVID-19 и его последствий. Под руководством профессора Подзолков В.И. обобщены данные лечения более 1500 пациентов с коронавирусной инфекцией, предложены новые предикторы неблагоприятного исхода острого течения заболевания и формирования постковидного состояния.

Валерий Иванович – известный ученый, автор более 755 научных и учебно-методических работ, 46 монографий, книг, глав в руководствах. Под руководством В.И.Подзолкова подготовлено 35 кандидатов и докторов медицинских наук.

На протяжении многих лет профессор Подзолков В.И. возглавляет кафедру факультетской терапии №2 Сеченовского Университета, руководит коллективом, ведущим активную педагогическую, методическую и научно-исследовательскую деятельность, уделяет большое внимание подготовке медицинских кадров, на кафедре ежегодно обучается более 25 клинических ординаторов и аспирантов. В 2022 г. был издан первый в нашей стране учебник нового типа «Факультетская терапия» (В.И. Подзолков, О.А. Кисляк), большое число методических пособий, руководство для студентов «Внутренние болезни».

Валерий Иванович тонкий диагност. Он успешно сочетает научную и педагогическую деятельность с постоянной лечебной и консультативной работой в Университетской клинической больнице № 4 Сеченовского Университета, почти полувековой врачебный опыт позволяет ему проводить обходы и клинические разборы диагностически сложных больных на высоком уровне, имеет ряд описаний раритетных клинических случаев в ведущих отечественных и зарубежных журналах. Большое внимание профессор Подзолков В.И. уделяет внедрению научно-образовательных программ для пациентов в электронном виде и в средствах массовой информации, он автор научно-популярных книг: «Школа гипертоника», «Территория здоровья», «Высокое давление. Справочник пациента», «Как жить с высоким давлением. Советы профессора». Является научным редактором перевода всемирно

известного руководства «ABC Hypertension» D.G.Garett, G.Y.Lip.

Подзолков В.И. ведет большую административную и общественную деятельность, является членом центральной аттестационной комиссии по кардиологии Минздрава России. Состоит членом Европейского общества кардиологов (ESC), членом Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH), членом правления Российского кардиологического общества, вице-президентом и членом президиума Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, членом правления Московского городского научного общества кардиологов, членом правления Московского городского научного общества терапевтов, академиком Российской академии медико-технических наук, академиком Российской академии проблем качества, членом редколлегий/редсоветов высоко-рейтинговых журналов «Терапевтический архив», «Клиническая медицина», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», зам. главного редактора журнала «Системные гипертензии». Является председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ДСУ 208.001.21 при Сеченовском Университете.

Заслуги Валерия Ивановича отмечены рядом наград, среди которых - Заслуженный врач Российской Федерации, медаль в честь 850-летия Москвы, нагрудной знак «Отличник здравоохранения», удостоен II Национальной премии «Пурпурное сердце» в номинации «За личный вклад в развитие отечественной кардиологии», лауреат премии Российского научного медицинского общества по артериальной гипертензии в номинации «Мастерство», лауреат премии имени академика В.В.Кованова ассоциации выпускников Сеченовского университета. Имеет Благодарности и Грамоты Минздрава России и Ректора Сеченовского университета. Дипломы Минобразования России и Минздрава России за тьюторство в студенческих научных работах.

*Коллектив ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), сотрудники кафедры факультетской терапии №2, редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» сердечно поздравляют Валерия Ивановича с юбилеем, выражают глубокое уважение и желают здоровья, творческой энергии и новых побед!*



# НЕДЕЛЯ ТЕХНОЛОГИЙ УКРЕПЛЕНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ – 2023

22–26 мая 2023 год



Формат участия –  
дистанционный

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Формирование системы общественного здоровья на региональном и муниципальном уровнях
- Межведомственное взаимодействие. Опыт эффективной работы в регионах
- Оценка индивидуального и популяционного здоровья
- Опыт стран Евразийского экономического союза по укреплению общественного здоровья
- Сахаросодержащие напитки – подакцизные товары: что изменится после вступления в силу Федерального закона?
- Урбанистические решения в создании здоровьесберегающей среды
- Рейтинг общественного здоровья регионов России в части потребления алкоголя, физической культуры и спорта
- Здоровое старение
- Формирование здоровьесберегающей среды на рабочем месте
- Психическое здоровье
- Образование в сфере подготовки специалистов общественного здоровья
- Как пиарить ЗОЖ

Прием заявок для участия с докладом  
заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



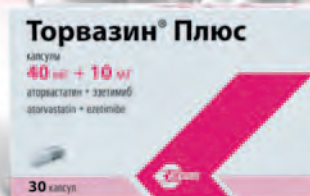
Информация о мероприятии  
доступна на сайте [www.ropniz.ru](http://www.ropniz.ru)



## КОГДА СТАТИНА НЕДОСТАТОЧНО



**Первая комбинация**  
розувастатина и эзетимиба  
в одной капсуле<sup>1</sup>



**Первая и единственная комбинация**  
аторвастатина и эзетимиба  
в одной капсуле<sup>2</sup>



**Новый эзетимиб**  
европейского качества<sup>3</sup>

С инструкцией  
по медицинскому применению  
**препарата РОЗУЛИП® ПЛЮС**  
можно ознакомиться по ссылке:



С инструкцией  
по медицинскому применению  
**препарата ТОРВАЗИН® ПЛЮС**  
можно ознакомиться по ссылке:



С инструкцией  
по медицинскому применению  
**препарата ЛИПОБОН®**  
можно ознакомиться по ссылке:



1. Данные IQVIA, октябрь 2019.

2. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d1%8d%d0%b7%d0%b5%d1%82%d0%b8%d0%bc%d0%b8%d0%b1&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>. Дата доступа: 15.02.2023.

3. Инструкция по применению лекарственного препарата Липобон®, Регистрационное удостоверение ЛП-№(000387)-(PF-RU).

ООО «ЭГИС-РУС»

Россия, 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66; Факс: +7 (495) 789-66-31

E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health

Материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников.