

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

19 (6)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

2023



Эндовенозная лазерная облитерация и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита

Острое повреждение почек и риск фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования

Композиционный состав тела у мужчин с хронической сердечной недостаточностью

Оценка интрамиокардиального фиброза при двухэнергетической компьютерной томографии

Абсолютная неприверженность к лекарственной терапии после острого коронарного синдрома

Дистантный инфаркт миокарда

Перикардит как дебют онкологического процесса

Агрессивное течение атеросклероза при гиперлипотеинемии (a)

Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка

Фенотипы тромбоцитов в кардиологии

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)



www.rpcardio.online

РФК

КАРДИОМАГНИЛ

С ЗАБОТОЙ О СЕРДЦЕ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Ацетилсалициловая кислота должна быть назначена ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ со стабильной ИБС*

Для подтверждения диагноза типичной стенокардии необходимо НАЛИЧИЕ 3 ПРИЗНАКОВ

Дискомфорт в области грудины (боль, тяжесть, жжение), одышка

Возникает при физ. нагрузке или стрессе

Прекращается после их исчезновения



*При отсутствии противопоказаний POS-20251205-2017 Дата выпуска: декабрь 2023 г.

Адаптировано из материалов:

Акчурин Р.С., Алесян Б. Г., Аронов Д. М. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал, 2020;25(11):4076

АО "НИЖФАРМ", 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел.: +7 8312788088, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru

Алгоритм
диагностики
стабильной ИБС



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2023; v.19, N 6

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

Учредитель — ФГБУ "НИИЦ 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 материалов и иллюстраций в печатном или электронном
виде из журнала допускается только с письменного разрешения
учредителя

Журнал с открытым доступом/Open Access

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals
Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования
(включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2022 г. — 0,749

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала
www.rpcardio.online и на сайте Научной Электронной Библиотеки
www.elibrary.ru

Адрес редакции:

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

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

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

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

Отпечатано:

ООО "Издательство Проспект"

121471, г. Москва, ул. Рязановая, 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

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Дизайн, верстка

Звездкина В.Ю.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Design, desktop publishing

Zvezdkina V.Yu.

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 26 декабря 2023 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2023

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шальнова С.А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Бутина Е.К. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва, Россия)

Ахмеджанов Н.М. (Москва, Россия)

Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Бурцев В.И. (Москва, Россия)

Васюк Ю.А. (Москва, Россия)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва, Россия)

Горбунов В.М. (Москва, Россия)

Дошчидин В.Л. (Москва, Россия)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задимонченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Калинина А.М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж.Д. (Москва, Россия)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Концевая А.В. (Москва, Россия)

Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва, Россия)

Лишута А.С. (Москва, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Мартынов А.И. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митьковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва, Россия)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Индия)

Савенков М.П. (Москва, Россия)

Смирнова М.И. (Москва, Россия)

Сычев Д.А. (Москва, Россия)

Ткачева О.Н. (Москва, Россия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Шостак Н.А. (Москва, Россия)

Якусевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Научный редактор

Скрипка А.И. (Москва, Россия)

Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (Moscow, Russia)

Executive Editor

Butina E.K. (Moscow, Russia)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow, Russia)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow, Russia)

Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Burtsev V.I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A. (Moscow, Russia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow, Russia)

Gorbunov V.M. (Moscow, Russia)

Doshchitsin V.L. (Moscow, Russia)

Ezhov M.V. (Moscow, Russia)

Zadimonchenko V.S. (Moscow, Russia)

Zakirova A.N. (Ufa, Russia)

Kalinina A.M. (Moscow, Russia)

Kobalava Z.D. (Moscow, Russia)

Konradi A.O. (St-Petersburg, Russia)

Kontsevaya A.V. (Moscow, Russia)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow, Russia)

Lishuta A.S. (Moscow, Russia)

Lopatin Yu.M. (Volgograd, Russia)

Loukianov M.M. (Moscow, Russia)

Martynov A.I. (Moscow, Russia)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk, Russia)

Metelskaya V.A. (Moscow, Russia)

Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D.V. (Moscow, Russia)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Podzolkov V.I. (Moscow, Russia)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (India)

Savenkov M.P. (Moscow, Russia)

Smirnova M.I. (Moscow, Russia)

Sychev D.A. (Moscow, Russia)

Tkacheva O.N. (Moscow, Russia)

Shalaev S.V. (Tyumen, Russia)

Shostak N.A. (Moscow, Russia)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl, Russia)

Yakushin S.S. (Ryazan, Russia)

Scientific Editor

Skripka A.I. (Moscow, Russia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.online (раздел "Для авторов"). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: результаты трехмесячного наблюдения
Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М. 542

Острое повреждение почек как фактор риска фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования — эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2
Кремнева Л. В., Арутюнян Л. А., Гапон Л. И., Суплотов С. Н., Шалаев С. В. 549

Композиционный состав тела и функциональная активность у мужчин с хронической сердечной недостаточностью
Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Мясников Р. П., Куликова О. В., Новиков В. Е., Косматова О. В., Выгодина В. А., Драпкина О. М. 557

Возможности определения интрамиокардиального фиброза на основе расчета объема внеклеточного пространства с помощью двухэнергетической компьютерной томографии
Мершина Е. А., Филатова Д. А., Лисицкая М. В., Рыжкова Е. В., Мясников Р. П., Синицын В. Е. 565

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Отказ от назначенной лекарственной терапии (абсолютная неприверженность) после перенесенного острого инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии: данные проспективного наблюдения в регистре ЛИС-3
Марцевич С. Ю., Золотарева Н. П., Загребельный А. В., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л., Драпкина О. М. 572

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дистантный инфаркт миокарда: клинический случай
Переверзева К. Г., Антоненко А. О., Тишкина И. Е., Аллахвердиева Г. Н., Самдина В. Р., Хаирбекова К. Н., Якушин С. С. 579

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Endovenous laser ablation of great saphenous vein and pharmacotherapy of acute ascending thrombophlebitis: results of a three-month follow-up
Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S., Drapkina O. M. 542

Acute kidney injury as a risk factor for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting — effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors
Kremneva L. V., Arutyunyan L. A., Gapon L. I., Suplotov S. N., Shalaev S. V. 549

Body composition and functional activity in men with heart failure
Skrpnikova I. A., Yaraliev E. K., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Novikov V. E., Kosmatova O. V., Vygodin V. A., Drapkina O. M. 557

Potential for intramyocardial fibrosis detection based on estimation of extracellular volume using dual-energy computed tomography
Mershina E. A., Filatova D. A., Lisitskaya M. V., Ryzhkova E. V., Myasnikov R. P., Sinitsyn V. E. 565

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Refusal of prescribed drug therapy (absolute non-adherence) after acute myocardial infarction/unstable angina: data from prospective observation in the LIS-3 registry
Martsevich S. Yu., Zolotareva N. P., Zagrebenny A. V., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Ginzburg M. L., Drapkina O. M. 572

CLINICAL CASE

Distant myocardial infarction: a case report
Pereverzeva K. G., Antonenko A. O., Tishkina I. E., Allakhverdieva G. N., Samdina V. R., Khairbekova K. N., Yakushin S. S. 579

Перикардит — как дебют онкологического процесса
Меситская Д. Ф., Панов С. А., Андреев Д. А.,
Воловченко А. Н., Думикян А. Ш. 586

**Агрессивное течение атеросклероза
при гиперлипопротеинемии (а): серия
клинических случаев**
Намитокон А. М., Зафираки В. К., Донец Е. К.,
Малыревская О. В., Карабахчиева К. В., Яхутль А. Н. 591

**Новые возможности контроля уровня липидов
с применением инклисирана — перспективы
взаимодействия кардиолога и невролога**
Скиба Я. Б., Мензорон М. В., Пучек В. Д.,
Бучин И. М., Поляков И. И., Мензорон Е. Н. 597

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

**Место агонистон имидазолинонх рецепторон
в лечении артериальной гипертонии**
Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С., Иванова Е. И.,
Поддубская Е. А. 603

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

**Бета-блокаторы при хронической сердечной
недостаточности с сохранной фракцией выброса
левого желудочка: возможен ли депрескрайбинг?**
Закиев В. Д., Воробьева Н. М., Малая И. П.,
Гвоздева А. Д., Ткачева О. Н. 607

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

**Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты
методов тестирования функции тромбоцитов
в кардиологии**
Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А.,
Тухсанбоев Ё. С., Болдырева А. А., Лазутова Д. П.,
Мерай И. А., Пантелеев М. А. 614

НЕКРОЛОГ

**Академик РАН Леонид Семенович Барбараш
(22.06.1941 — 14.11.2023)..... 629**

**Памяти Перовой Наталии Владимировны
(12.08.1939 — 20.12.2023) 630**

**Перечень материалов, опубликованных в журнале
Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии
в 2023 году..... 632**

Pericarditis as an onset of cancer
Mesitskaya D. F., Panov S. A., Andreev D. A.,
Volovchenko A. N., Dumikyan A. Sh. 586

**Aggressive course of atherosclerosis
in hyperlipoproteinemia (a): a case series**
Nमितokov A. M., Zafiraki V. K., Donec E. K.,
Malyarevskaya O. V., Karabahchieva K. V., Yahutl' A. N. 591

**New possibilities for lipid level control using
inclisiran — prospects for interaction between
a cardiologist and a neurologist**
Skiba Ya. B., Menzorov M. V., Puchek V. D.,
Buchin I. M., Polyakov I. I., Menzorova E. N. 597

POINT OF VIEW

**Place of imidazoline receptor agonists
in the treatment of arterial hypertension**
Nebieridze D. V., Safaryan A. S., Ivanova E. I.,
Poddubskaya E. A. 603

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

**Beta-blockers in chronic heart failure
with preserved left ventricular ejection fraction:
is deprescribing possible?**
Zakiev V. D., Vorobyeva N. M., Malaya I. P.,
Gvozdeva A. D., Tkacheva O. N. 607

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

**Platelet phenotypes and practical aspects
of platelet function testing in cardiology**
Kobalava Zh. D., Pisaryuk A. S., Filkova A. A.,
Tukhsanboev E. S., Boldyreva A. A., Lazutova D. P.,
Meray I., Panteleev M. A. 614

НЕКРОЛОГ

**Obituary — Academician Leonid S. Barbarash
(22.06.1941 — 14.11.2023)..... 629**

**In memoriam: Professor Natalya V. Perova
(12.08.1939 — 20.12.2023) 630**

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology:
contents for 2023 632**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: результаты трехмесячного наблюдения

Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С.* , Драпкина О. М.

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

Цель. У больных с острым восходящим варикотромбофлебитом большой подкожной вены и/или ее крупных притоков оценить частоту прогрессирования венозного тромбоза за 3 месяца при 1,5-месячном лечении фондапаринуксом натрия и подходах, основанных на эндовенозной лазерной облитерации в области сафено-фemorального соустья в сочетании с краткосрочным (7-дневным) лечением антикоагулянтами или без антикоагулянтной терапии.

Материал и методы. В рамках одноцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования проанализированы данные 91 больного с острым восходящим варикотромбофлебитом большой подкожной вены и/или ее крупных притоков, из них 30 в группе эндовенозной лазерной облитерации без использования антикоагулянтов, 32 в группе эндовенозной лазерной облитерации в сочетании с 7-дневным введением фондапаринукса и 29 в группе 1,5-месячного лечения фондапаринуксом натрия. Оценивали частоту прогрессирования венозного тромбоза за 90±2 суток. Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей выполнялась на 7±2, 45±2 и 90±2 сутки после рандомизации, а также при клиническом подозрении на прогрессирование тромбоза.

Результаты. Средний возраст больных составил 49,4±14,2 лет, преобладали женщины (73,6%). Отмечалась низкая частота факторов риска возникновения и прогрессирования венозного тромбоза: ожирение – в 6,6% случаев, сахарный диабет 2 типа – у 2 пациентов, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса – у 1, аутоиммунное заболевание (склеродермия в фазе ремиссии) – у 1, излеченное злокачественное новообразование в анамнезе – у 1. Предшествующие эпизоды варикотромбофлебита отмечались в 3 случаях (3,3%). Внешние факторы, способные спровоцировать венозный тромбоз, выявлены у 19 больных (20,9%): травма голени у 14, тяжелая физическая нагрузка – у 3, длительный авиаперелет – у 1, недавно перенесенная новая коронавирусная инфекция – у 1. Медиана длительности клинических проявлений варикотромбофлебита составляла 6 суток. Тромбоз локализовался в стволе большой подкожной вены у 96,7% больных, крупные притоки были вовлечены в 29,7% случаев. Медиана расстояния от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья составляла 42,5 см. За 90±2 суток случаев вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции, распространения тромбоза на глубокие вены, тромбоз эмболии легочных артерий не отмечено. В дальнейшем новый эпизод тромбоза поверхностных вен отмечен только у 2 больных из группы медикаментозного лечения с эпизодами варикотромбофлебита в анамнезе.

Заключение. У больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков после эндовенозной лазерной облитерации не ожидается прогрессирования венозного тромбоза в течение ближайших 3 месяцев, несмотря на сокращение сроков лечения антикоагулянтом до 7 суток или отказ от использования антикоагулянтов.

Ключевые слова: венозный тромбоз, тромбоз поверхностных вен, тромбоз большой подкожной вены, эндовенозная лазерная облитерация, фондапаринукс.



Для цитирования: Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М. Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: результаты трехмесячного наблюдения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):542-548. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2999. EDN QHJMBQ

Endovenous laser ablation of great saphenous vein and pharmacotherapy of acute ascending thrombophlebitis: results of a three-month follow-up

Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S.* , Drapkina O. M.

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

Aim. In patients with acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or its large tributaries, assess the incidence of venous thrombosis progression over 3 months with 1,5-month fondaparinux sodium therapy and endovenous laser ablation of the saphenofemoral junction in combination with short-term (7-day) anticoagulant therapy or without anticoagulation.

Material and methods. This single-center, prospective, randomized, open-label study included data from 91 patients with acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or its large tributaries, of which 30 were in the group of endovenous laser ablation without anticoagulation, 32 – in the group of endovenous laser ablation in combination with 7-day fondaparinux therapy, and 29 – in the 1,5-month fondaparinux therapy group. Venous thrombosis progression rate within 90±2 days was assessed. Compression ultrasonography of lower limb veins was performed on days 7±2, 45±2 and 90±2 after randomization, as well as in case of thrombosis progression suspicion.

Results. The mean age of patients was 49,4±14,2 years. There were more women (73,6%). There was a low prevalence of risk factors for the development and progression of venous thrombosis: obesity – 6,6%, type 2 diabetes – in 2 patients, class 2 heart failure – in 1, autoimmune disease (scleroderma in remission) – in 1, prior cancer – in 1. Previous episodes of thrombophlebitis were noted in 3 cases (3,3%). Following external factors provoking venous thrombosis were identified in 19 patients (20,9%): lower leg injury in 14, high physical activity in 3, long flight in 1, recent coronavirus disease 2019 in 1. Median duration of thrombophlebitis manifestations was 6 days. Thrombosis was located in the trunk of the great saphenous vein in 96,7% of patients, while large tributaries were involved in 29,7%.

The median distance from the thrombus proximal part to the saphenofemoral junction was 42,5 cm. Over 90±2 days, there were no cases of involvement of the suprafascial segment of the perforating vein in thrombosis to the fascia level, spread of thrombosis to the deep veins, or pulmonary embolism. Subsequently, a new episode of superficial vein thrombosis was noted only in 2 patients from the pharmacotherapy group with a history of thrombophlebitis.

Conclusion. In patients with a low risk of venous thrombosis progression and predominantly distal location of acute ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein and/or its large tributaries after endovenous laser ablation, progression of venous thrombosis is not expected over the next 3 months, despite an anticoagulation reduction to 7 days or its refusal.

Keywords: venous thrombosis, superficial vein thrombosis, great saphenous vein thrombosis, endovenous laser ablation, fondaparinux.

For citation: Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S., Drapkina O. M. Endovenous laser ablation of great saphenous vein and pharmacotherapy of acute ascending thrombophlebitis: results of a three-month follow-up. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):542-548. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2999. EDN QHJMBQ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yavelov@yahoo.com

Received/Поступила: 01.12.2023

Review received/Рецензия получена: 04.12.2023

Accepted/Принята в печать: 15.12.2023

Введение

В настоящее время общепризнано, что минимальная длительность лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей антикоагулянтами должна составлять 3 месяца [1-6]. Тромбоз магистральных поверхностных вен нижних конечностей с умеренным риском перехода на глубокие вены рекомендуют лечить антикоагулянтами в течение 1,5 месяцев. Эта рекомендация основана на результатах проведенных рандомизированных контролируемых исследований, где предпочитали именно такую длительность использования антикоагулянтов [7]. При этом после прекращения лечения антикоагулянтом у части больных отмечались рецидивы венозных тромбоэмболических осложнений – в 0,3% случаев в течение месяца после прекращения 1,5-месячного введения фондапаринукса натрия в исследовании CALISTO, у 7,7% больных в течение 60 дней после прекращения 30-дневного лечения парнапарином натрия в исследовании STEFLUX и в 4,0% случаев в течение 1,5 месяцев после прекращения 1,5-месячного лечения фондапаринуксом натрия или ривароксабаном в исследовании SURPRISE [8-10]. По данным анализа исследования STEFLUX независимыми предикторами суммы случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей с симптомами, тромбоэмболии легочных артерий с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива тромбоза поверхностных вен с симптомами в течение 60 дней после прекращения лечения антикоагулянтом были наличие в анамнезе венозного тромбоза и тромбоэмболии легочных артерий и/или семейный анамнез венозных тромбоэмболических осложнений, а также отсутствие варикозного расширения поверхностных вен нижних конечностей [11]. Очевидно, это может быть аргументом в пользу продленного использования антикоагулянтов у отдельных больных с тромбозом магистральных поверхностных вен нижних конечностей, умеренным риском перехода на глубокие вены и сохраняющимися

факторами риска рецидива венозных тромбоэмболических осложнений.

В данном сообщении представлены результаты продленного наблюдения больных, включенных в проспективное рандомизированное исследование по сопоставлению 1,5 месячного медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита и подходов, основанных на эндовенозной лазерной облитерации в области соустья большой подкожной вены в сочетании с краткосрочным лечением антикоагулянтами или отказом от антикоагулянтной терапии (дизайн и предварительные результаты исследования опубликованы ранее [12]).

Материал и методы

Включение больных в проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование осуществлялось с сентября 2021 по август 2023 гг. Исследование было выполнено амбулаторно на базе Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России.

Проведение клинического исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Включение больных осуществлялось после подписания информированного согласия.

Рандомизация (с использованием генератора случайных чисел) осуществлялась в день постановки диагноза или на следующий день.

Больные были распределены на 3 группы.

Группа 1. Эндовенозная лазерная облитерация в области соустья большой подкожной вены без использования антикоагулянтов в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2 класса компрессии) в течение 45 суток.

Группа 2. Эндовенозная лазерная облитерация в области соустья большой подкожной вены и 7 дней антикоагулянтной терапии (фондапаринукс натрия в дозе

2,5 мг подкожно 1 раз в сутки; первая инъекция после операции) в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2 класса компрессии) в течение 45 суток.

Группа 3. Антикоагулянтная терапия (фондапаринукс натрия в дозе 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки) в течение 45 суток в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2 класса компрессии) в течение 45 суток.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; острый тромбофлебит варикозно измененных поверхностных вен нижних конечностей с локализацией тромба в стволе большой подкожной вены и/или в ее крупных притоках на расстоянии не менее 5 см от сафено-фemorального соустья; подписанное информированное согласие.

Критерии невключения в исследование:

1. Время от начала симптомов более 3 недель.
2. Ультразвуковые признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
3. Подозрение на тромбоэмболию легочных артерий.
4. Расположение тромботических масс ближе, чем на 5 см к соустью большой подкожной вены.
5. Тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции.
6. Двусторонний тромбоз подкожных вен нижних конечностей.
7. Тромбоз малой подкожной вены.
8. Тромбоз поверхностных вен, связанный со склеротерапией.
9. Тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочных артерий в анамнезе.
10. Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей в ближайшие 3 месяца.
11. Уровень гемоглобина ниже 90 г/л.
12. Содержание тромбоцитов в крови ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.
13. Расчетная скорость клубочковой фильтрации ниже $20 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$.
14. Масса тела ниже 50 кг.
15. Выраженное ожирение (индекс массы тела [ИМТ] выше 40 кг/м^2).
16. Аллергия к фондапаринуксу натрия и местным анестетикам.
17. Использование антикоагулянтов для лечения данного эпизода венозного тромбоза.
18. Необходимость регулярного приема антикоагулянтов или возможное появление потребности в антикоагулянтах в период исследования из-за сопутствующих заболеваний.
19. Необходимость приема более, чем одного, антиагреганта.
20. Необходимость регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП, за исключением ацетилсалициловой кислоты в дозе ниже 325 мг/сут).
21. Высокий риск кровотечений по мнению исследователя.

22. Активное клинически значимое кровотечение.
23. Клинически значимое кровотечение в последние 30 дней.

24. Крупная операция, тяжелая травма головы в ближайшие 90 дней.

25. Офтальмологическая, спинальная операция, операция на головном мозге в предшествующие 12 месяцев.

26. Геморрагический инсульт в анамнезе.

27. Заболевания желудочно-кишечного тракта с высоким риском кровотечений (активная язва желудка или 12-перстной кишки и другие).

28. Документированный геморрагический диатез.

29. Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД выше 180 или диастолическое выше 110 мм рт.ст.).

30. Известное злокачественное новообразование (включая онкогематологические заболевания).

31. Острое заболевание, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

32. Аутоиммунное заболевание с сохраняющейся активностью, продолжающееся лечение аутоиммунного заболевания.

33. Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК и/или с сохраняющимся выраженным отечным синдромом.

34. Заболевание легких с хронической дыхательной недостаточностью III степени.

35. Бактериальный эндокардит.

36. Тяжелые печеночная недостаточность.

37. Известная выраженная тромбофилия (антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина, дефицит протеина С, дефицит протеина S, фактор V Лейден, протромбин G20210A).

38. Ограниченная подвижность с невозможностью расширения двигательной активности.

39. Беременность, кормление грудью.

40. Злоупотребление алкоголем, запрещенными препаратами, выраженные когнитивные расстройства, а также другие причины и обстоятельства, указывающие на ожидаемую низкую приверженность к лечению.

41. Отказ следовать плану визитов и обследований, предусмотренному протоколом данного клинического исследования, включая невозможность подкожных инъекций в домашних условиях.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей выполнялась по стандартному протоколу с обязательной оценкой глубоких вен нижних конечностей в день рандомизации, на следующий день (в группах 1 и 2), на 7 ± 2 , 45 ± 2 и 90 ± 2 сутки после рандомизации. При внезапном утяжелении клинической симптоматики и/или подозрении на распространение венозного тромбоза было предусмотрено внеплановое исследование.

Оценка конечных точек, характеризующих эффективность, осуществлялась до 90 ± 2 суток после

рандомизации. В качестве конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривалась сумма случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоз эмболии легочных артерий с симптомами, нарастания тромбоза поверхностных вен, рецидива тромбоза поверхностных вен или вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции до 45-го дня после рандомизации.

Нарастание тромбоза поверхностных вен констатировали при увеличении размера тромба как минимум на 2 см. Рецидив тромбоза констатировали при выявлении тромба в другой поверхностной вене, не связанного с увеличением исходного тромба, или при выявлении нового тромба в той же вене, отграниченного от исходного участком вены без признаков тромбоза длиной как минимум 10 см. Тромбоз эмболию легочной артерии диагностировали при наличии объективного подтверждения при компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий, легочной ангиографии или на аутопсии. Тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей было необходимо подтвердить при компрессионной ультрасонографии.

Оценка конечных точек, характеризующих безопасность, осуществлялась до 45 ± 2 суток после рандомизации. В качестве конечной точки, характеризующей безопасность, учитывались кровотечения, тяжесть которых классифицировалась по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) и Академического исследовательского консорциума (Bleeding Academic Research Consortium – BARC) [13–15].

Статистические методы. Для дискретных величин представлены частоты встречаемости, для непрерывных величин с нормальным распределением – средние значения и стандартное отклонение, для непрерывных величин с распределением, отличным от нормального – медианы и межквартильный размах. Для определения нормальности распределения непрерывных переменных использовали тест Шапиро-Уилка, визуальную оценку и оценку асимметрии распределения.

Дискретные величины в группах сопоставлялись с помощью критерия χ^2 . Сравнение трех групп по непрерывным показателям с нормальным распределением осуществлялось с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался непараметрический ранговый критерий Краскела-Уоллиса.

Для оценки динамики дихотомических переменных использовался критерий МакНемара, для оценки динамики непрерывных величин – ранговый критерий Вилкоксона.

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

Результаты

Проанализированы данные 91 рандомизированного больного, из них 30 в группе 1, 32 в группе 2 и 29 в группе 3. Их характеристика представлена в табл. 1.

Средний возраст больных ставил $49,4 \pm 14,2$ лет, преобладали женщины (73,6%). Артериальная гипертензия отмечалась у 19,8% больных, курили 15,4%, ИМТ составлял в среднем $25,4 \pm 3,6$ кг/м², ожирение имелось в 6,6% случаев. Сахарный диабет 2 типа отмечен у 2 больных, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 2, нарушения ритма сердца (в основном фибрилляция предсердий) – у 6, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса – у 1 больного, аутоиммунное заболевание (склеродермия) в фазе ремиссии – у 1. Излеченное злокачественное новообразование в анамнезе (опухоль молочной железы с мастэктомией в 2017 г. и курсами химиотерапии) отмечено у 1 больной. Предшествующие эпизоды варикотромбофлебита отмечались в 3 случаях (3,3%), причем у 2 больных из группы 3 отмечались повторные эпизоды на обеих нижних конечностях.

Внешние факторы, способные спровоцировать венозный тромбоз, выявлены у 19 больных (20,9%) – поверхностная травма голени у 14, тяжелая физическая нагрузка у 3, длительный авиаперелет у 1, недавно перенесенная новая коронавирусная инфекция у 1.

Медиана длительности клинических проявлений варикотромбофлебита составляла 6 суток. Тромбоз локализовался в стволе большой подкожной вены у 96,7% больных, крупные притоки были вовлечены в 29,7% случаев. Медиана расстояния от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья составляла 42,5 см, медиана протяженности тромба – 11,5 см.

При сопоставлении групп отмечено единственное статистически значимое различие между группами – больные, рандомизированные в группу 3, оказались заметно старше.

У всех больных, подвергнутых эндоваскулярной лазерной облитерации в области соустья большой подкожной вены, достигнуто стойкое прекращение кровотока в месте вмешательства. За 90 ± 2 суток случаев вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции, распространения тромбоза на глубокие вены, тромбоз эмболии легочных артерий не отмечено.

До 45 ± 2 суток случаев нарастания и рецидива тромбоза поверхностных вен не выявлено. В дальнейшем тромбозы поверхностных вен отмечены у 2 больных из группы 3. У одного из них через 5 дней после прекращения 45-дневного лечения фундапаринуксом натрия при компрессионной ультрасонографии наряду с начальной реканализацией исходного тромбоза ствола и притоков больной подкожной вены справа был выявлен бессимптомный

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Все больные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Число больных, n (%)	91 (100)	30 (32,9)	32 (35,2)	29 (31,8)	
Возраст (лет)	49,4±14,2 (от 18 до 78)	47,7±14,1	45,7±13,9	55,3±13,4	0,018
Мужской пол, n (%)	24 (26,4)	8 (26,7)	7 (21,9)	9 (31,0)	0,72
Данные анамнеза и факторы риска					
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (19,8)	6 (20,0)	3 (9,4)	9 (31,0)	0,11
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (2,2)	2 (6,7)	0	0	
Индекс массы тела (кг/м ²)	25,4±3,6	25,3±3,5	24,6±3,5	26,6±3,6	0,11
Индекс массы тела ≥30 кг/м ²	6 (6,6)	3 (10,0)	1 (3,1)	2 (6,9)	0,55
Курение, n (%)	14 (15,4)	5 (16,7)	4 (12,5)	5 (17,2)	0,85
Стенокардия, n (%)	1 (1,1)	1 (3,3)	0	0	
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,1)	0	1 (3,1)	0	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1 (1,1)	1 (3,3)	0	0	
Нарушения ритма сердца, n (%)	5 (5,5) ¹	2 (6,7)	2 (6,2)	1 (3,4)	0,84
Инсульт/транзиторная ишемическая атака, n (%)	0	0	0	0	
Периферический атеросклероз, n (%)	6 (6,6)	2 (6,7)	2 (6,2)	2 (6,9)	0,99
Заболевания легких, n (%)	0	0	0	0	
Аутоиммунные заболевания, n (%)	1 (1,1) ²	0	0	1 (3,4)	
Злокачественные новообразования, n (%)	1 (1,1) ³	0	1 (3,1)	0	
Известная тромбофилия, n (%)	0	0	0	0	
Перенесенная новая коронавирусная инфекция, n (%)	4 (4,4) ⁴	2 (6,7)	0	2 (6,9)	0,32
Венозные тромбозы, n (%)	3 (3,3)	1 (3,3) ⁵	0	2 (6,9) ⁶	0,32
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	0	0	0	0	
Потенциальные источники кровотечений, n (%)	2 (2,2) ⁷	1 (3,3)	0	1 (3,4)	0,57
Кровотечения, n (%)	0	0	0	0	
Характеристика текущего эпизода варикотромбофлебита					
Длительность (суток)	6,0 (4,0-8,0)	5,0 (4,0-8,0)	6,0 (4,0-9,0)	6,0 (4,0-8,0)	0,49
Провоцирующие факторы, n (%)	19 (20,9) ⁸	5 (16,7)	8 (25,0)	6 (22,2)	0,64
Распространенность тромбоза, n (%):					
– ствол большой подкожной вены	88 (96,7)	30 (100,0)	31 (96,9)	27 (93,1)	0,33
– крупные притоки большой подкожной вены	27 (29,7)	10 (33,3)	10 (31,2)	7 (24,1)	0,72
Расстояние от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья (см)	42,5 (35,0-51,0)	45,0 (36,5-51,0)	42,1 (36,2-49,8)	45,3 (30,5-54,0)	0,48
Протяженность тромба, измеренная курвиметром (см)	11,5 (8,0-16,0)	10,7 (8,0-15,5)	13,0 (7,7-16,8)	11,0 (6,6-16,0)	0,89
Для дискретных показателей число больных в скобках – доля от общего числа изученных больных; для непрерывных величин представлены среднее и стандартное отклонение при нормальном распределении или медиана с указанием 25 и 75 перцентилей распределения. БПВ – большая подкожная вена, УЗДГ – компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей ¹ Фибрилляция предсердий у 4 больных, желудочковая экстрасистолия у одного. ² Очаговая склеродермия, ремиссия. ³ Злокачественное новообразование молочной железы, мастэктомия в 2017 г., курсы химиотерапии; в настоящее время расценивается как ремиссия. ⁴ Легкое течение, лечились амбулаторно. ⁵ Варикотромбофлебит. ⁶ Повторные варикотромбофлебиты на обеих нижних конечностях. ⁷ Геморрой. ⁸ Ушиб голени у 14 больных, тяжелая физическая нагрузка у 3, длительный авиаперелет у 1, недавно перенесенная новая коронавирусная инфекция у 1.					

тромбоз глубокой вены голени на контралатеральной конечности. У этого больного до включения в исследование уже отмечались эпизоды тромбоза поверхностных вен нижних конечностей. Во вто-

ром случае после 45-дневного лечения фондапаринуксом натрия отмечена удовлетворительная реканализация исходного тромбоза ствола и притоков большой подкожной вены слева. На 21-е сутки пос-

ле отмены 1,5-месячного введения фондапаринукса натрия появилось болезненное уплотнение и покраснение в нижней трети левой голени. Был обнаружен тромб в реканализированном притоке большой подкожной вены без вовлечения ее ствола. В обоих случаях было возобновлено лечение антикоагулянтам с положительным эффектом, дальнейшего распространения тромбоза не произошло.

Из геморрагических осложнений отмечались только гематомы и кровоподтеки в группах 1 и 2, которые отмечены на следующий день после инвазивного вмешательства. Через 7 ± 2 суток после рандомизации выявлялись гематомы и кровоподтеки у 11 и 9 больных, соответственно. Статистически значимых различий по их частоте между группами 1 и 2 не было. Во всех случаях тяжесть геморрагических осложнений соответствовала легкой по критериям ISTH и 1 типу по критериям BARC.

Обсуждение

Согласно критериям невключения и исходной характеристике изученных больных в данное исследование были включены в основном пациенты с низким риском рецидива тромбоза поверхностных вен нижних конечностей и удаленным расположением проксимальной границы тромба по отношению к сафено-фemorальному соустью. При этом в случаях, когда антикоагулянт применялся в течение 1 недели или не применялся вовсе, новых эпизодов венозного тромбоза не было. Этот результат заметно отличается от полученного в проведенных ранее клинических исследованиях. Так, в исследовании CALISTO сумма случаев смерти, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочных артерий с симптомами, распространения тромбоза к соустью с симптомами или рецидива тромбоза поверхностных вен с симптомами до 47-го дня при лечении фондапаринуксом натрия составляла 0,9%, в группе плацебо — 5,9% [8]. При этом средний возраст больных, включенных в данное исследование, составлял 57 лет, наличие варикотромбофлебита отмечено в 89% случаев, венозные тромбозы в анамнезе отмечались у 12%. Ожирение отмечалось у 37% больных, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность у 7%, злокачественные новообразования в анамнезе у 2%, известная тромбофилия у 1,2%, аутоиммунное заболевание у 0,8%. В исследовании SURPRISE во время 1,5-месячного лечения фондапаринуксом натрия и ривароксабаном сумма указанных выше неблагоприятных исходов составляла 2% и 3%, соответственно [10]. В этом исследовании варикотромбофлебит отмечался в 70% случаев, венозные тромбозы в анамнезе у 49% больных. Средний ИМТ составлял 29 кг/м^2 , злокачественные новообразования отмечено у 10% больных. В целом на каждого больного приходилось в среднем по

одному дополнительному фактору риска венозных тромбоэмболических осложнений.

Очевидно, что в данном клиническом исследовании отсутствие утяжеления венозного тромбоза за 3-месячный срок наблюдения обусловлено низким риском возникновения и прогрессирования тромбоза у большинства изученных больных. При этом наличие восходящего варикотромбофлебита с локализацией тромба в большой подкожной вене и/или ее крупных притоках достаточно далеко от сафено-фemorального соустья само по себе, очевидно, не указывает на повышенный риск прогрессирования заболевания в ближайшие 3 месяца. Эти результаты нельзя распространить на пациентов с более высокой вероятностью прогрессирования варикотромбофлебита, для которых приемлемость подходов с малоинвазивным лечением при сокращенной длительности применения антикоагулянта или отказом от антикоагулянтов нуждается в дополнительном изучении.

2 новых случая тромбоза поверхностных вен возникли в группе 1,5-месячного лечения фондапаринуксом натрия, что на первый взгляд кажется парадоксальным. Однако оба случая отмечены у больных с высоким риском рецидива, у которых уже был не один эпизод варикотромбофлебита в анамнезе. Очевидно, эти случаи, как и анализ накопленных ранее фактов, свидетельствуют в пользу продления лечения варикотромбофлебита антикоагулянтами у больных с сохраняющимися факторами риска рецидива венозных тромбоэмболических осложнений (в данном случае — повторные эпизоды варикотромбофлебита на разных конечностях).

Ограничения исследования

Полученные результаты нельзя распространить на пациентов с более высокой вероятностью прогрессирования варикотромбофлебита, для которых приемлемость подходов с малоинвазивным лечением при сокращенной длительности применения антикоагулянта или отказом от антикоагулянтов нуждается в дополнительном изучении.

Заключение

В группе больных с низким риском прогрессирования венозного тромбоза и преимущественно дистальной локализацией острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены и/или ее крупных притоков после эндовенозной лазерной облитерации не отмечалось случаев прогрессирования венозного тромбоза в течение ближайших 3 месяцев как при сокращении сроков лечения антикоагулянтами, так и при отказе от использования антикоагулянтов.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания "Выбор оптимального способа лечения острого восходящего варикотромбофлебита вен нижних конечностей: сопоставление результатов эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены и консервативной терапии", УДК 61:577.1, регистрационный № 121021100116-2.

Funding. The work was carried out within the framework of the state task "Choosing the optimal method of treatment of acute ascending varicothrombophlebitis of the veins of the lower extremities: comparison of the results of endovenous laser obliteration of the great saphenous vein and conservative therapy", UDC 61:577.1, Registration No. 121021100116-2.

References / Литература

1. Bokeriya LA, Zatevahin II, Kiriyenko AI, et al. Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology*. 2015;9(4-2):1-52. (In Russ.) [Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1-52].
2. Stoyko YuM, Kiriyenko AI, Ilyuhin EA, et al. Diagnosis and treatment of superficial limb vein thrombophlebitis. Recommendations of the Association of Phlebologists of Russia. *Phlebology*. 2019;13(2):78-97 (In Russ.) [Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А., и др. Диагностика и лечение тромбофлебита поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. *Флебология*. 2019;13(2):78-97]. DOI:10.17116/flebo20191302178.
3. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4:4693-38. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001830.
4. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608. DOI:10.1016/j.chest.2021.07.056.
5. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(8):1248-1263. DOI:10.1093/eurjpc/zwab088.
6. Kakkos SK, Manjit G, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9-82. DOI:10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
7. Duffett L, Kearon C, Rodger M, et al. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019;119(3):479-89. DOI:10.1055/s-0039-1677793.
8. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1222-32. DOI:10.1056/NEJMoa0912072.
9. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al; STEFLUX Investigators. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial Thromboembolism and Fluxum). *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1026-35. DOI:10.1111/J.1538-7836.2012.04727.x.
10. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al; SURPRISE investigators. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(3):E-105-E113. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30014-5.
11. Cosmi B, Filippini M, Campana F, et al; STEFLUX Investigators. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). *Thromb Res*. 2014;133(2):196-202. DOI:10.1016/j.thromres.2013.12.005.
12. Kaperiz KA, Rastatueva AO, Yavelov IS, Drapkina OM. Comparison of endovenous laser ablation and conservative treatment in acute thrombophlebitis of the varicose great saphenous vein: rationale, design and first results of clinical trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3461 (In Russ.) [Канериз К.А., Растатуева А.О., Явелов И.С., Драпкина О.М. Сопоставление эндовенозной лазерной облитерации устья большой подкожной вены и медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита: основания для изучения, замысел и первые результаты клинического исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):461. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3461].
13. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
14. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):202-4. DOI:10.1111/J.1538-7836.2009.03678.x.
15. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

Сведения об Авторах/About the Authors

Капериз Константин Александрович [Konstantin A. Kaperiz]
eLibrary SPIN 5599-7588, ORCID 0000-0002-8411-8609
Растатуева Анфиса Олеговна [Anfisa O. Rastatueva]
ORCID 0000-0002-4642-009X

Явелов Игорь Семенович [Igor S. Yavelov]
eLibrary SPIN 7248-9323, ORCID 0000-0003-2816-1183
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острое повреждение почек как фактор риска фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования — эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2

Кремнева Л. В.^{1,2*}, Арутюнян Л. А.¹, Гапон Л. И.², Суплотов С. Н.¹, Шалаев С. В.¹

¹Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия

²Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Цель. Выявить предикторы развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (пФП) у больных стабильной стенокардией после операции коронарного шунтирования (КШ), оценить влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иSGLT-2).

Материал и методы. Обследовано 92 больных со стабильной стенокардией, перенесших КШ, в возрасте 64±7 лет, мужчин — 78,3%. Многососудистое коронарное поражение имели 81,5%, нарушения углеводного обмена — 35,6%, артериальную гипертонию — 96,7%, хроническую болезнь почек (ХБП) — 23,9%, пФП исходно — 10,9%, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) — 54,3% лиц. КШ на работающем сердце проведено 31,5% пациентам, в том числе бимаммарное КШ — 50% больным. Длительность искусственного кровообращения была 68 (55-83) минут, количество шунтов — 2,7±0,7 ед. иSGLT-2 получали 18,5% лиц. Содержание креатинина в крови определяли по методу Яффе, ХБП диагностировали при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. Острое повреждение почек (ОПП) оценивали в соответствии с критериями KDIGO.

Результаты. Количество больных, имевших пФП после КШ, составило 29,3%, ОПП — 16,3%. Показателями, ассоциированными с развитием пФП после КШ были: содержание креатинина (100;82-142 у больных с пФП и 83;69-105 мкмоль/л — без пФП, $p=0,032$) и мочевины (7,8;5,8-9,7 у лиц с пФП и 5,9;4,7-9,1 ммоль/л — без пФП, $p=0,025$) через сутки после вмешательства, случаи послеоперационного ОПП (33,3% у больных с пФП и 9,2% — без пФП, $p=0,004$), количество пациентов, принимавших иSGLT-2 (3,7% с пФП и 24,6% без пФП, $P=0,019$). Вероятность возникновения пФП после КШ возросла в среднем в 5,5 раза при развитии ОПП. Больные с пФП после КШ в сравнении с пациентами без пФП имеют большее кумулятивное число случаев ОПП, интраоперационного ИМ, сердечной смерти.

Заключение. Количество больных с пФП после КШ составило 29,3%, ОПП — 16,3%. Предиктором развития пФП после КШ явилось послеоперационное ОПП. Применение иSGLT-2 ассоциировалось с меньшей частотой пФП после вмешательства. Больные с пФП после КШ имеют неблагоприятный госпитальный прогноз.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, острое повреждение почек, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, госпитальные осложнения.



Для цитирования: Кремнева Л. В., Арутюнян Л. А., Гапон Л. И., Суплотов С. Н., Шалаев С. В. Острое повреждение почек как фактор риска фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования — эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):549-556. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2985. EDN SXAUHO

Acute kidney injury as a risk factor for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting — effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

Kremneva L. V.^{1,2*}, Arutyunyan L. A.¹, Gapon L. I.², Suplotov S. N.¹, Shalaev S. V.¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Tyumen Cardiology Research Center, Branch of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Aim. To identify predictors of paroxysmal atrial fibrillation (pAF) in patients with stable angina after coronary artery bypass grafting (CABG), as well as to evaluate the effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors.

Material and methods. We examined 92 patients with stable angina who received CABG, aged 64±7 years (men, 78,3%). Among this cohort, 81,5% of patients had multivessel coronary artery disease, carbohydrate metabolism disorders — 35,6%, hypertension — 96,7%, chronic kidney disease (CKD) — 23,9%, preprocedural pAF — 10,9%, previous myocardial infarction (MI) — 54,3%. Off-pump CABG was performed in 31,5%, including bilateral internal thoracic artery grafting — in 50%. Cardiopulmonary bypass time was 68 (55-83) minutes. The number of grafts was 2,7±0,7. In addition, 18,5% of individuals received SGLT-2 inhibitors. Serum creatinine content was determined by the Jaffe method, and CKD was diagnosed with glomerular filtration rate <60 ml/min. Acute kidney injury (AKI) was assessed according to the KDIGO criteria (2012).

Results. The number of patients who had pAF after CABG was 29,3%, AKI — 16,3%. There were following parameters associated with pAF after CABG: creatinine (100;82-142 in patients with pAF and 83;69-105 μmol/l — without pAF, $p=0,032$) and urea (7,8;5,8-9,7 in patients with pAF and 5,9;4,7-9,1 mmol/l — without pAF, $p=0,025$) one day after the intervention; postoperative AKI was revealed in 33,3% and 9,2% ($p=0,004$), while the number of patients taking SGLT-2 inhibitors was 3,7% and 24,6% ($p=0,019$) in those with and without pAF, respectively. The probability of pAF after CABG increased by an average of 5,5 times with AKI. Patients with pAF after CABG compared to patients without pAF have a higher rate of AKI, intraoperative MI, and cardiac death.

Conclusion. The number of patients with pAF after CABG was 29,3%, AKI — 16,3%. Post-CABG pAF predictor was postoperative AKI. The use of SGLT-2 inhibitors was associated with a lower incidence of pAF after intervention. Patients with pAF after CABG have a poor in-hospital prognosis.

Keywords: coronary artery bypass grafting, acute kidney injury, paroxysmal atrial fibrillation, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, in-hospital complications.

For citation: Kremneva L. V., Arutyunyan L. A., Gapon L. I., Suplotov S. N., Shalaev S. V. Acute kidney injury as a risk factor for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting – effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):549-556. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2985. EDN SXAUHO

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): KremnevaLV01@gmail.com

Received/Поступила: 02.11.2023

Review received/Рецензия получена: 21.11.2023

Accepted/Принята в печать: 15.12.2023

Введение

Наиболее частые осложнения коронарного шунтирования (КШ) в раннем послеоперационном периоде – пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) и острое повреждение почек (ОПП) [1, 2]. И ОПП, и пароксизмы ФП существенно повышают риск развития послеоперационных осложнений, госпитальной и отдаленной смертности [3, 4]. Послеоперационное ОПП и пароксизмы ФП имеют некоторые общие факторы риска развития, среди которых – пожилой возраст, артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и другие [1]. В ранее проведенных работах показано, что к развитию пароксизмов ФП после КШ предрасполагает не только ХБП, но также послеоперационное ОПП [2, 5]. Однако в литературе мы встретили лишь единичные работы, посвященные изучению данной проблемы [2, 5].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2) к настоящему времени заняли прочные позиции в лечении больных с нарушениями углеводного обмена (НУО), ХСН, а также ХБП [6-8]. Имеются исследования, показавшие меньшую частоту развития пароксизмов ФП у больных СД 2 типа и синусовым ритмом при применении препаратов данной группы [9-11]. Установлено положительное влияние ингибиторов SGLT-2 на частоту развития ОПП [12, 13]. Однако к настоящему времени практически отсутствуют работы по оценке влияния ингибиторов SGLT-2 на частоту развития пароксизмальной формы ФП (пФП) у больных, перенесших КШ.

Цель настоящего исследования – выявление предикторов развития пФП у больных стабильной стенокардией после операции КШ и оценка влияния ингибиторов SGLT-2.

Материал и методы

В исследование были включены 92 больных со стабильной стенокардией, перенесших операцию

КШ. Показания к КШ определяли в соответствии с рекомендациями ESC/EACTS 2018 [14]. Из исследования исключали больных, у которых имелись дополнительные показания к выполнению протезирования восходящего отдела аорты или коррекции пороков сердца; пациентов, перенесших менее двух месяцев назад инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт, имевших острые или обострения хронических заболеваний, эрозивный гастрит, обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, тяжелые заболевания печени и легких, ХБП 5 ст., СД с уровнями глюкозы в гликемическом профиле более 12-14 ммоль/л, постоянную форму ФП, гипотиреоз и гипертиреоз, терминальную стадию ХСН.

Перед оперативным вмешательством всем пациентам проведено обследование, которое включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические параметры крови, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию на аппарате Vivid E 90 (GE, США), ультразвуковое исследование артерий и вен нижних конечностей, брахиоцефальных артерий, артерий почек, фиброгастродуоденоскопию, коронарографию по методу M. P. Judkins [15] на установке GE Innova IGS 530 (Франция).

КШ выполняли с использованием искусственного кровообращения или "на работающем сердце" через срединную стернотомию с искусственной вентиляцией легких и фармакоологической кардиopleгией.

У всех пациентов определяли содержание креатинина в крови (метод Яффе) на аппарате Synchron CXSystems (Beckman Coulter, США). По формуле CKD-EPI рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [16]. При снижении СКФ менее 60 мл/мин диагностировали ХБП [17]. Наличие ОПП и степень его тяжести устанавливали в соответствии с критериями KDIGO [18]. Через 12 и 24 часа после КШ, при необходимости и в более поздние сроки определяли содержание в крови сердечного тропонина I высокочувствительным (hs-cTn I) хемилуминесцентным методом на аппарате PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония). Уровень 99-го перцентиля hs-cTn I для женщин составлял 0,012 нг/л,

для мужчин — 0,017 нг/л. Определяли уровень глюкозы в крови электрохимическим методом с использованием чип-сенсоров на аппарате BIOSEN C-line Clinic (Германия) исходно, многократно в первые сутки КШ, а также в более поздние сроки. Рассчитывали средний уровень гликемии в первые сутки КШ. У всех больных до КШ определяли уровень в крови тиреотропного гормона и свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e601 (Япония). При пребывании больных с палате интенсивной терапии осуществляли непрерывное мониторирование ЭКГ, после перевода в отделение кардиохирургии первые двое суток также осуществляли мониторирование ЭКГ с помощью прибора МИТАР-01-“Р-Д” (Россия), в последующем проводили ежедневно запись ЭКГ. Эхокардиографию выполняли исходно и перед выпиской больных из стационара.

Проводили оценку госпитальных осложнений после КШ: случаев ОПП, пФП, интраоперационных ИМ, инсультов, смерти от кардиальных причин. Диагностику интраоперационного ИМ проводили с учетом рекомендаций [19]. Учитывали те случаи пароксизмов ФП, которые длились более часа, влияли на гемодинамику или для купирования требовалось проводить медикаментозную терапию. Оценивали частоту госпитальных осложнений по кумулятивному показателю, включавшему случаи сердечной смерти, ОПП, пФП, интраоперационного ИМ, инсульта после КШ. При этом учитывали первое из наступивших событий.

Протокол исследования был одобрен этическими комитетами ФГБОУ ВО “ТюмГМУ” Минздрава России и Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. У больных получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ SPSS Statistics 23 (IBM, США). Распределение переменных оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При этом распределение считали нормальным, если критерий Колмогорова-Смирнова был более 0,05 и ненормальным, если критерий был менее 0,05. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы (Me) и межквартильного интервала [25%, 75%] в зависимости от вида распределения данных. Значимость различий между анализируемыми группами оценивали с помощью двухстороннего критерия Стьюдента для количественных показателей, для качественных показателей — с помощью критерия Манна-Уитни. Качественные данные сравнивали с использованием таблицы сопряженности, применяли критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для выявления

предикторов развития пФП использован пошаговый логистический регрессионный анализ, оценивали отношение шансов (ОШ) и границ 95% доверительно-го интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические и ангиографические характеристики больных стабильной стенокардией представлены в табл. 1. Среди включенных в исследование пациентов большинство составляли мужчины с многосудистым поражением коронарных артерий. У 45,6% больных имелись нарушения углеводного обмена. пФП исходно зарегистрирована у 10,9% лиц. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ была $58,7 \pm 7,8\%$.

Исходная терапия больных представлена в табл. 2. Преобладающее количество больных принимали до КШ бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны. Дезагреганты получали все пациенты, их отменяли за 5 дней до операции. 39,1% больных принимали антагонисты кальция, а 18,5% — иSGLT-2, из них 13 (14,1%) человек, имеющих НУО, и 4 (4,3%) — с ХБП без НУО. Использован дапаглифлозин (Форсига, Астра Зенека) и эмпаглифлозин (Джардинс, Берингер Ингельхайм). иSGLT-2 были назначены на амбулаторном этапе лечения, в стационаре был продолжен прием этих препаратов. За сутки до КШ прием иSGLT-2 прекращали и возобновляли на вторые сутки после вмешательства. Больным с НУО были назначены также препараты из группы сульфонилмочевины, инсулин и метформин (табл. 2). Статины принимали все пациенты. Аторвастатин использован у 95,6% лиц. Средняя доза аторвастатина составила $71 \pm 5,8$ мг в сутки.

Показатели оперативного вмешательства у больных стабильной стенокардией представлены в табл. 3. Половине больных выполнено бимаммарное КШ с использованием двух внутренних грудных артерий, трети пациентов — КШ на работающем сердце. Количество имплантированных шунтов составило $2,7 \pm 0,7$ ед., кровопотеря была умеренной.

Средний уровень гликемии в первые сутки КШ составил 10,5 (9,1-11,7) ммоль/л (медиана и квартили), уровень hs-cTnI через сутки после вмешательства — 898 (535-2000) нг/л. Уровень креатинина через сутки после КШ в сравнении с исходным практически не изменился: 86 (70-108) и 89 (76-99) мкмоль/л, соответственно, $p=0,477$.

Зарегистрировано 15 случаев (16,3%) ОПП. ОПП 1 ст. выявлено у 13 (14,1%), 2 ст. — у 2 (2,2%) больных. Случаев тяжелого ОПП, требующего терапии, замещающей функцию почек, не было. В группе лиц с ОПП наблюдали нарастание уровня креатинина с 88,6 (81-90,8) мкмоль/л исходно до 143 (114-205) мкмоль/л после КШ, $p=0,001$.

Таблица 1. Клинико-ангиографические характеристики больных стабильной стенокардией

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±SD)	64±7,1
Мужчины/женщины, n (%)	72 (78,3)/20 (21,7)
Функциональный класс стенокардии: n (%)	
Безболевая форма	15 (16,3)
II	47 (51,1)
III	30 (32,6)
Артериальная гипертония, n (%)	89 (96,7)
Нарушения углеводного обмена: n (%)	
Сахарный диабет 2 типа	28 (30,4)
Преиадиабет	14 (15,2)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий исходно, n (%)	10 (10,9)
СКФ, n (%)	
>90 мл/мин (1 ст.)	20 (21,7)
60-89 мл/мин (2 ст.)	50 (54,3)
45-59 мл/мин (3а ст.)	17 (18,5)
30-44 мл/мин (3б ст.)	4 (4,3)
15-29 мл/мин (4 ст.)	1 (1,1)
Хроническая болезнь почек 3 и 4 ст. (СКФ < 60 мл/мин), n (%)	22 (23,9)
Ожирение 1 степени / 2 степени, n (%)	32 (34,8)/3 (3,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	50 (54,3)
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%)	31 (33,7)
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, n (%)	
I	3 (3,3)
II	73 (79,3)
III	16 (17,4)
Поражение коронарных артерий: n (%)	
Однососудистое	5 (5,4)
Двухсосудистое	12 (13,0)
Многососудистое	75 (81,5)
Стеноз ствола левой коронарной артерии артерии ≥ 50%	34 (36,9)
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	4,2±1,4
СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация	

пФП после КШ зарегистрирована у 27 (29,3%) больных. В первые сутки КШ пФП отмечена у 3 (3,3%) лиц. Наиболее часто пФП возникала на 2-5 сутки после вмешательства. У 6 (6,5%) лиц пароксизмы ФП возникали неоднократно. Все пароксизмы ФП были тахисистолической формы со средней частотой сокращения желудочков 100-130 в минуту. Среди больных с ХБП (n=22) число лиц с послеоперационной пФП было несколько больше – 40,9% (9 из 22) в сравнении с группой пациентов без ХБП – 25,7% (18 из 70), однако различия не достигали статистической значимости (p=0,172). С целью купирования пФП после КШ у всех пациентов использован амиодарон. Время восстановления синусового ритма составило 6,5 (2-48) часов. У двух (2,2%) больных на фоне антиаритмической терапии сохранялась устойчивая форма ФП, в связи с чем в дальнейшем им была рекомендована терапия, направленная на контроль частоты сердечных сокращений. Первые несколько суток после КШ все больные получали антитромботическую терапию, включающую инфузию гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинного времени в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75 мг в сутки. При отмене гепарина

пациентам с пФП назначали дополнительно к АСК в дозе 75 мг в сутки апиксабан в дозах 2,5 или 5 мг 2 раза в сутки. Апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки получали 17 (63%), в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки – 10 (37%) лиц. Больные, не имевшие пФП после КШ, принимали два дезагреганта – АСК 75 мг в сутки и клопидогрел 75 мг в сутки.

Частота пФП после КШ в группе больных с послеоперационным ОПП (n=15) составила 9 (60%), а среди пациентов без ОПП (n=77) – 18 (23,4%) случаев, p=0,004.

С целью выявления факторов, ассоциированных с развитием послеоперационной пФП, выборка больных разделена на 2 группы: 1 группа – пациенты, имевшие после КШ пФП (n=27), 2 группа – лица без пФП после вмешательства (n=65). Рассчитана статистическая значимость различий между указанными группами больных по клиникоангиографическим, эхокардиографическим параметрам, показателям КШ, проводимой терапии. Показатели, по которым получены статистически значимые различия между анализируемыми группами больных, представлены в табл. 4.

Показателями, ассоциированными с развитием пФП после КШ, были уровни креатинина более

Таблица 2. Исходная терапия больных стабильной стенокардией

Препараты	Количество больных, n (%)
Бета-блокаторы	87 (94,6)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны	86 (93,5)
Антагонисты кальция	36 (39,1)
Статины	92 (100)
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2	17 (18,5)
Дапаглифлозин 10 мг в сутки	13 (14,1)
Эмпаглифлозин 10 мг в сутки	2 (2,2)
Эмпаглифлозин 25 мг в сутки	2 (2,2)
Другие сахароснижающие средства:	
Препараты группы сульфамилмочевины	13 (14,1)
Инсулины	13 (14,1)
Метформин	18 (19,6)

Таблица 3. Показатели оперативного вмешательства у больных стабильной стенокардией

Показатель	Значение
Коронарное шунтирование на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения, n (%)	29 (31,5) 63 (68,5)
Бимаммарное коронарное шунтирование, n (%)	46 (50)
Длительность операции, минут (Me [25%, 75%])	195 (175-225)
Длительность искусственного кровообращения, минут (Me [25%, 75%])	68 (55-83)
Количество шунтов в расчете на одного пациента, ед. (M+SD)	2,7±0,7
Кровопотеря, мл (Me [25%, 75%])	200 (200-325)

Таблица 4. Показатели, ассоциированные с послеоперационной пФП, у больных стабильной стенокардией, операцию КШ

Показатель	Группы больных		P
	с пФП (n=27)	без пФП (n=65)	
Послеоперационное острое повреждение почек, n (%)	9 (33,3)	6 (9,2)	0,004
Креатинин через сутки после КШ, мкмоль/л, Me [25%, 75%]	100 (82-142)	83 (69-105)	0,032
Мочевина через сутки после КШ, ммоль/л, Me [25%, 75%]	7,8 (5,8-9,7)	5,9 (4,7-9,1)	0,025
Прием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, n (%)	1 (3,7)	16 (24,6)	0,019

КШ – коронарное шунтирование, пФП – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий

Таблица 5. Предикторы развития послеоперационной пФП у больных стабильной стенокардией, перенесших операцию КШ

Предиктор	β	Wald	P	ОШ	95% ДИ
Послеоперационное острое повреждение почек	1,705	5,967	0,015	5,500	1,401-21,597

ДИ – доверительный интервал для изменения отношения шансов, ОШ – отношение шансов, β – показатель, отражающий силу и направление связи, P – показатель значимости различий между группами больных, Wald – критерий, характеризующий вклад предиктора в предсказательную способность модели

(100 мкмоль/л) и мочевины более (7,8 ммоль/л) через сутки после вмешательства, случаи послеоперационного ОПП, более редкое применение препаратов из группы iSGLT-2. Между группами больных с пФП после КШ и без таковой не выявлено статистически значимых различий в количестве больных с НУО 40,7% (11 из 27) и без таковых – 47,7% (31 из 65), $p=0,740$; в уровне исходной гликемии – 5,2 (5,10-5,8) ммоль/л и 5,7 (5,2-6,4) ммоль/л, соответственно, $p=0,583$; гликемии в первые сутки КШ – 10,1 (9,9-12,6) ммоль/л и 8,3 (8,2-11,6) ммоль/л, соответственно, $p=0,362$. Среди больных с НУО, имевших послеоперационную пФП и без таковой, не было статистически значимых различий в частоте

приема гипогликемических препаратов за исключением iSGLT-2.

Показатели, по которым получены статистически значимые различия между группами больных с послеоперационной пФП и без таковой, включены в пошаговый логистический регрессионный анализ. Предиктором развития пФП после КШ у больных стабильной стенокардией были случаи послеоперационного ОПП. При этом развитие ОПП после КШ статистически значимо повышало вероятность возникновения послеоперационной пФП в среднем в 5,5 раза (от 1,4 до 21,6 раз) (табл. 5).

Нами проанализирована также частота госпитальных осложнений после КШ у больных стабиль-

ной стенокардией. Зарегистрировано 14 (15,2%) случаев интраоперационного ИМ, 2 (2,2%) – сердечной смерти вследствие интраоперационного ИМ, 15 (16,3%) – ОПП; количество больных, имевших пФП после КШ составило 27 (29,3%). Случаев инсульта не было. Показатель кумулятивной частоты госпитальных осложнений после КШ составил 40,2% (n=37). За исключением случаев ОПП, частота других анализируемых госпитальных осложнений в группах больных с пФП после КШ и без таковой существенно не различалась. Так, частота случаев интраоперационного ИМ в группе пациентов с послеоперационной пФП и без таковой составила 6 (22,2%) и 8 (12,3%), соответственно, $p=0,228$, сердечной смерти – 1 (3,7%) и 1 (1,5%), соответственно, $p=0,503$, послеоперационного ОПП – 9 (33,3%) и 6 (9,2%), соответственно, $p=0,004$. Кумулятивная частота госпитальных осложнений КШ (случаев интраоперационного ИМ, сердечной смерти и ОПП) также была статистически значимо больше с группе больных с пФП в сравнении с пациентами, не имевшими таковой – 12 (44,4%) и 11 (16,9%), $p=0,006$.

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, наиболее частыми госпитальными осложнениями КШ у больных стабильной стенокардией были пФП и ОПП – 29,3% и 16,3%, соответственно, при этом большинство лиц имели 1 ст. ОПП, а 2 ст. – только 2,2% больных. Случаев тяжелого ОПП, требующего проведения терапии, замещающей функцию почки, не было.

Полученные результаты вполне соответствуют литературным данным. Согласно результатам E.Thorén и соавт. [20], среди регистрируемых после КШ нарушений ритма сердца наиболее часто встречается пФП, ее частота составляет от 20 до 60%. Частота ОПП, связанного в КШ, наблюдаемая в нашей работе, также соответствует результатам других исследований – от 5% до 30% [21, 22].

Послеоперационная ФП и ОПП имеют много общих ФР развития – возраст, АГ, СД, ХСН, ХБП, кровопотеря во время операции, продолжительность искусственного кровообращения и окклюзии аорты и др. [1]. Частое сочетание пФП и ОПП после кардиохирургических вмешательств связывают с общностью патогенеза данных осложнений – нестабильностью гемодинамики, гипер- и гиповолемией, гипергликемией, воспалением, оксидативным стрессом и другими факторами [1, 5, 20]. В нашем исследовании преобладающее число пФП регистрировалось на 2-5 сутки после КШ, т.е. ОПП предшествовало развитию пФП. Однако возможна и противоположная зависимость, когда нестабильность гемодинамики вследствие пароксизма ФП может вызвать ОПП.

Согласно результатам проведенного исследования, сочетание ОПП и пФП после КШ имелось у 9,8% больных. На частое сочетание указанных осложнений после кардиохирургических вмешательств указывают и другие авторы. Так, в ранее проведенных крупных исследованиях R. R. Ng и соавт. и O. M. Cole и соавт., включавших 2885 и 5588 пациентов, частота случаев сочетания указанных послеоперационных осложнений составила 12,9% и 12,5%, соответственно [2, 5]. Указанные авторы рассматривают послеоперационное ОПП как ФР риска развития пФП после кардиохирургических операций [2, 5]. Так, в исследованиях R. R. Ng и соавт. и O. M. Cole и соавт. риск развития пФП после кардиохирургических вмешательств среди больных с ОПП составил ОШ 1,7 ($p<0,001$) и ОШ 1,6 ($p<0,001$), соответственно [2, 5]. В нашем исследовании послеоперационное ОПП повышало вероятность развития пФП после КШ в среднем 5,5 раза ($p=0,015$).

Следовательно, результаты нашего исследования подтверждают данные литературы о частом сочетании пФП и ОПП после КШ и свидетельствуют о том, что ОПП является важным ФР развития послеоперационной пФП. Следует отметить, что пФП достаточно часто встречается после КШ, тем не менее, в литературе редко обсуждается вопрос об ОПП как важном ФР развития послеоперационной пФП. Мы встретили лишь два крупных исследования, посвященные данной проблеме [2, 5].

В нашем исследовании не получено данных о взаимосвязи пФП после КШ с возрастом пациентов, исходной ХБП, СД, функциональным классом ХСН, длительностью операции и искусственного кровообращения и другими факторами, хотя в литературе такие данные имеются [1, 2, 5].

Согласно результатам нашего исследования, один из факторов, ассоциированных с развитием пФП после КШ, – более редкое применение иSGLT-2. Аналогичные данные получены в работе M. Zhuo и соавт., а также метаанализах W. Li и соавт. и A. S. Scheen, в которых показано, что применение иSGLT-2 у больных СД 2 типа и синусовым ритмом статистически значимо снижает вероятность развития пФП [9-11].

При поиске литературы мы не встретили исследований по оценке влияния иSGLT-2 на частоту возникновения пФП у больных, перенесших КШ. В нашей небольшой работе получены данные об ассоциации частоты приема ингибиторов SGLT-2 с количеством больных, имевших пФП после КШ. Следует подчеркнуть, что иSGLT-2 были назначены не только больным с СД 2 типа, но и пациентам без НУО, имеющим ХБП. Хорошо известно, что в раннем периоде после КШ у преобладающего числа пациентов, даже не имеющих исходно НУО, регистрируется гипергликемия [23]. Гипергликемия повышает риск развития пФП после КШ [24]. иSGLT-2 снижают уровень гликемии и, вероятно, тем самым предупреждают раз-

вите послеоперационной пФП. Возможно, их положительное влияние на частоту пФП после КШ связано также с коррекцией ХСН и с плейотропными эффектами препаратов (противовоспалительным, антиоксидантным, положительным влиянием на функцию эндотелия и энергообеспечение кардиомиоцитов и другими) [25].

Ранее показано, что иSGLT-2 могут быть полезны многим пациентам, перенесшим КШ. Так, в крупном исследовании C.Sardu и соавт. лечение больных иSGLT-2 после КШ, выполненного без использования искусственного кровообращения, как при наличии СД 2 типа, так и без СД, приводило к снижению частоты сердечной смерти и повторной реваскуляризации миокарда на протяжении последующих 5 лет наблюдения [26]. Аналогичные данные получены при субанализе крупного исследования EMPA-REG OUTCOME [27]. Лечение эмпаглифлозином больных, ранее перенесших КШ, сопровождалось снижением общей и сердечной смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН, замедлением прогрессирования нефропатии. Влияние иSGLT-2 на частоту возникновения пФП после КШ требует дальнейшей оценки в крупных специально спланированных исследованиях.

При оценке госпитальных осложнений КШ нами выявлено, что количество случаев интраоперационного ИМ, сердечной смерти статистически значимо не различалось между группами больных с послеоперационной пФП и без таковой. Однако частота случаев послеоперационного ОПП была статистически значимо больше в группе лиц с пФП после КШ. Кумулятивная частота случаев ОПП, интраоперационного ИМ и сердечной смерти в госпитальный период после КШ также была больше в группе больных с послеоперационной пФП в сравнении с группой лиц без таковой. Следовательно, госпитальный прогноз после

КШ был более неблагоприятным среди лиц с послеоперационной пФП.

Ограничения исследования

Относительно небольшое количество включенных в исследование пациентов.

Заключение

Частота пФП в госпитальном периоде после КШ у больных стабильной стенокардией составила 29,3%, ОПП – 16,3%, их сочетание имелось у 9,8% пациентов. С развитием пФП после КШ были ассоциированы более высокие уровни креатинина и мочевины после вмешательства, большее число случаев послеоперационного ОПП, более редкое применение иSGLT-2. Предиктор развития пФП после КШ – случаи послеоперационного ОПП. При этом ОПП повышало вероятность развития пФП после КШ в среднем в 5,5 раза. Применение иSGLT-2 ассоциировалось с меньшей частотой развития послеоперационной пФП. Больные с пФП после КШ в сравнении с пациентами без таковой имеют более неблагоприятный госпитальный прогноз – большее кумулятивное число случаев ОПП, интраоперационного ИМ, сердечной смерти.

Отношения и Деятельность. Нет. RelationshipsandActivities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области "Областная клиническая больница №1".

Funding. The study was performed with the support of the State Budget Institution of the Healthcare Department of Tyumen region "Regional Clinical Hospital №1".

References / Литература

1. Petrakova ES, Savina NM, Molochkov AV. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Risk Factors, Prevention and Treatment. *Kardiologia*. 2020;60(9):134-148. (In Russ.) [Петракова Е. С., Савина Н. М., Молочков А. В. Фибрилляция предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: факторы риска, профилактика, лечение. *Кардиология*. 2020;60(9):134-148]. DOI:10.19087/cardio.2020.9.n1074.
2. Cole OM, Tosif S, Shaw M, Lip GYH. Acute Kidney Injury and Postoperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(7):1783-1790. DOI:10.1053/j.jvca.2019.12.048.
3. Auer J, Lamm G, Weber T, et al. Renal function is associated with risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Can J Cardiol*.2007;23:859-863. DOI:10.1016/s0828-282x(07)708395.
4. Burrage PS, Low YH, Campbell NG, O'Brien B. New-Onset Atrial Fibrillation in Adult Patients After Cardiac Surgery. *Curr Anesthesiol Rep*.2019;9(2):174-193. DOI:10.1007/s40140-019-00321-4.
5. Ng RR, Tan GHJ, Liu W, et al. The Association of Acute Kidney Injury and Atrial Fibrillation in an Asian Prospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3005. DOI:10.1097/MD.0000000000003005.
6. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137(2):119-129. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.
7. Heerspink HJL, Stefansson BV, Corred-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. DOI:10.1056/NEJMoa2024816.
8. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner Ch, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. DOI:10.1056/NEJMoa2204233.
9. Zhuo MD, Andrea E, Paik JM, et al. Association of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors with incident atrial fibrillation in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2022;35(10):e2235995. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.35995.
10. Li W, Chen X, Xie X, et al. Comparison of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptid receptor agonists for atrial fibrillation in type-2 diabetes mellitus: systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;1:79(3):281-288. DOI:10.1097/FJC.0000000000001197.
11. Scheen AJ. Antidiabetic agents and risk of atrial fibrillation/flutter: A comparative critical analysis with a focus on differences between SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Metab*. 2022;48(6):101390. DOI:10.1016/j.diabet.2022.101390.
12. Zhuo M, Paik JM, Wexler DS, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of acute kidney injury in older adults with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2021;79(6):858-867. e1. DOI:10.1053/j.ajkd.2021.09.015.
13. Hua R, Ding N, Guo H, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients on SGLT-2 Inhibitors Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. A Propensity-Matched Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:918167. DOI:10.3389/fcvm.2022.918167.
14. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.

15. Judkins MP. Selective coronary arteriography, a percutaneous transfemoral technic. *Radiology*. 1967;89(5):815-822. DOI:10.1148/89.5.815.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;5:150(9):604-612. DOI:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
17. Andrassy KM. Comments on KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84(3):622-623. DOI:10.1038/ki.2013.243.
18. Ad-hoc working group of ERBP; Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263-4272. DOI:10.1093/ndt/gfs375.
19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction 2018. *Eur Heart J*. 2018;38(20):e618-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
20. Thorén E, Hellgren L, Ståhle E. High incidence of atrial fibrillation after coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(2):176-80. DOI:10.1093/icvts/ivv326.
21. Karkouti K, Wijeyesundera DH, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009;119(4):495-502. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786913.
22. Vives M, Hernandez A, Parramon F, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:153-166. DOI:10.2147/IJNRD.S167477.
23. Sheikhzadeh D, Mirina M, Zhad R, et al. Do nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery require intraoperative management of hyperglycemia. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011;49(2):2:41-45. DOI:10.1016/j.aat.2011.05.009.
24. Tatsuishi W, Adachi H, Murata M, et al. Postoperative Hyperglycemia and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ J* 2015;79(1):112-118. DOI:10.1253/circj.CJ-14-0989.
25. Frank W, Hajdys J, Radzioch E, et al. Cardiovascular disease: therapeutic potential of SGLT-2 inhibitors. *Biomedicines* 2023;11(7):2085. DOI:10.3390/biomedicines11072085.
26. Sardu C, Massetti M, Testa N, et al. Effects of sodium-glucose transporter-2 inhibitors (SGLT2-I) in patients with ischemic heart disease treated by coronary artery bypass grafting via MiECC: inflammatory burden, and clinical outcomes at 5 years of follow-up. *Front Pharmacol*. 2021;12:777083. DOI:10.3389/fphar.2021.777083.
27. Verna S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME randomized trial. *Diabetologia*. 2018;61(8):1712-1723. DOI:10.1007/s00125-018-4644-9.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кремнева Людмила Викторовна [Lyudmila V. Kremneva]
eLibrary SPIN 9369-3526, ORCID 0000-0001-6331-1218

Арутюнян Люсине Амазасповна [Lyusine A. Arutyunyan]
eLibrary SPIN 5664-6065, ORCID 0009-0009-5350-8426

Гапон Людмила Ивановна [Lyudmila I. Gapon]
eLibrary SPIN 2291-2342, ORCID 0000-0003-1795-9595

Суплотов Сергей Николаевич [Sergey N. Suplotov]

eLibrary SPIN 1130-9791, ORCID 0000-0002-1736-4084

Шалаев Сергей Васильевич [Sergey V. Shalaev]

eLibrary SPIN 5285-0082, ORCID 0000-0003-2724-4016

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Композиционный состав тела и функциональная активность у мужчин с хронической сердечной недостаточностью

Скрипникова И. А., Яралиева Э. К. *, Мясников Р. П., Куликова О. В., Новиков В. Е.,
Косматова О. В., Выгодин В. А., Драпкина О. М.

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

Цель. Оценить компоненты состава тела и показатели функциональной активности (ФА) у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различного генеза в зависимости от стадии, функционального класса (ФК) и эхокардиографических характеристик заболевания.

Материал и методы. В исследование включены 100 мужчин в возрасте 23-70 лет. Основную группу составили 60 мужчин с ХСН, контрольную группу – 40 мужчин без ХСН. Количественное определение состава тела (жировой, безжировой и костной массы тела), проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA). Оценка ФА проводилась с помощью динамометрии кистевого жима, краткой батареи тестов физической активности (The Short Physical Performance Battery, SPPB), теста "6-минутной ходьбы" (ТШХ), теста "Встань и иди".

Результаты. В группе ХСН обнаружено значимое снижение общей костной массы, костной массы туловища и конечностей, общей мышечной массы, мышечной массы туловища и конечностей, индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры (АСМИ), а также показателей ФА по мере нарастания ФК ХСН. Количество жировой массы не различалось у лиц с разным ФК и стадией ХСН. ФК ХСН был независимым фактором снижения общей костной массы ($\beta = -301,9$, $p = 0,015$), общей мышечной массы ($\beta = -1903$, $p = 0,03$), костной массы конечностей ($\beta = -147,6$, $p = 0,013$) и аппендикулярной мышечной массы (АММ) ($\beta = -1903$, $p = 0,001$). Общая костная масса ($\beta = -2,637$, $p = 0,02$) и АММ ($\beta = -3,512$, $p = 0,01$) независимо связаны со стадией ХСН по Василенко-Стражеско; АММ также имела независимую связь с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($\beta = 0,274$, $p = 0,03$). Средние показатели состава тела не различались между основной и контрольной группами, тогда как показатели кистевой динамометрии, ТШХ, SPPB и теста "Встань и иди" были значимо хуже в группе ХСН. ФК ХСН по NYHA, стадия ХСН, ФВ ЛЖ, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) вносили независимый вклад в снижение показателей ФА у мужчин с ХСН.

Заключение. У пациентов с ХСН отмечено ухудшение костно-мышечных параметров в зависимости от ФК ХСН, стадии заболевания и ФВ ЛЖ, без значимых различий в сравнении с группой контроля. Не было выявлено связи жировой массы с наличием заболевания, его клиническими и эхокардиографическими характеристиками. Средние показатели мышечной силы и тестов ФА снижены у мужчин с ХСН по сравнению с контрольной группой и зависели от ФК и стадии ХСН, ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ и СДЛА.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, состав тела, жировая масса, безжировая масса, костная масса, мышечная сила, функциональная активность.



Для цитирования: Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Мясников Р. П., Куликова О. В., Новиков В. Е., Косматова О. В., Выгодин В. А., Драпкина О. М. Композиционный состав тела и функциональная активность у мужчин с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):557-564. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2975. EDN EQDNAW

Body composition and functional activity in men with heart failure

Skripnikova I. A., Yaraliev E. K. *, Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Novikov V. E., Kosmatova O. V., Vygodin V. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To assess the body composition and functional activity (FA) parameters in men with heart failure (HF) of various nature depending on the stage, class and echocardiographic characteristics of the disease.

Material and methods. The study included 100 men aged 23-70 years. The main group consisted of 60 men with HF, the control group – 40 men without HF. Quantitative body composition assessment (fat, lean and bone body mass) was carried out using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Physical activity was assessed using handgrip test, short physical performance battery (SPPB) test, 6-minute walk test (6MWT), and Timed Up and Go (TUG) test.

Results. In the HF group, there were a significant decrease in total bone mass, trunk and limb bone mass, total muscle mass, trunk and limbs' muscle mass, appendicular skeletal muscle index (ASMI), and FA as HF class increased. Fat mass did not differ in individuals with different HF class and stage. HF class was an independent factor in the reduction of total bone mass ($\beta = -301,9$, $p = 0,015$), total muscle mass ($\beta = -1903$, $p = 0,03$), limb bone mass ($\beta = -147,6$, $p = 0,013$) and appendicular muscle mass (AMM) ($\beta = -1903$, $p = 0,001$). Total bone mass ($\beta = -2,637$, $p = 0,02$) and AMM ($\beta = -3,512$, $p = 0,01$) were independently associated with the Vasilenko-Strazhesko HF stage. AMM also had an independent association with left ventricular ejection fraction (LVEF) ($\beta = 0,274$, $p = 0,03$). The average body composition scores did not differ between the study and control groups, while the scores of handgrip test, 6MWT, SPPB and TUG test were significantly worse in the HF group. NYHA HF class, stage of HF, LVEF, left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and pulmonary artery systolic pressure (PASP) made an independent contribution to FA decrease in men with HF.

Conclusion. In patients with HF, there was deterioration in musculoskeletal parameters depending on HF class, stage and LVEF, without significant differences compared to the control group. There was no association of fat mass with the disease, clinical and echocardiographic characteristics. The average parameters of muscle strength and tests of FA were reduced in men with HF compared with the control group and depended on the NYHA class and stage of HF, LVEF, LVEDV, and PASP.

Keywords: heart failure, body composition, fat mass, lean mass, bone mass, muscle strength, functional activity.

For citation: Skripnikova I.A., Yaralievа E.K., Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Novikov V.E., Kosmatova O.V., Vygodin V.A., Drapkina O.M. Body composition and functional activity in men with heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):557-564. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2975. EDN EQDNAW

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): elvira.yaralievа@yandex.ru

Received/Поступила: 24.10.2023

Review received/Рецензия получена: 03.11.2023

Accepted/Принята в печать: 15.12.2023

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой сложный синдром, который сопровождается активацией нейрогормонов, провоспалительным состоянием, метаболическими нарушениями, преобладанием катаболических процессов, что в значительной степени влияет на состав тела [1, 2]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что патофизиология симптомов при ХСН обусловлена сложным взаимодействием сердечно-сосудистой системы, жировой и скелетно-мышечной ткани. При этом разнонаправленные изменения в составе тела в виде ожирения, саркопении, саркопенического ожирения, кахексии имеют высокую распространенность у пациентов с ХСН [3].

Потеря мышечной массы, силы и функциональных возможностей могут приводить к повышенной вероятности падений и связанных с ними переломов, развитию синдрома хрупкости, снижению физической работоспособности и качества жизни [4]. Непереносимость физических нагрузок – ключевой симптом при ХСН, который обусловлен не только нарушением гемодинамики, но и изменениями в скелетной мускулатуре [5]. Было показано, что патология скелетных мышц при ХСН характеризуется количественными и качественными изменениями, включая биохимические, гистологические и функциональные нарушения [6]. Несмотря на это, мышечная ткань у пациентов с ХСН мало изучалась в клинических исследованиях.

Ожирение повышает вероятность развития ХСН, являясь основным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. В Фремингемском исследовании было показано, что риск развития ХСН увеличивался на 5% у мужчин и на 7% у женщин при каждом повышении индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² [8]. В то же время лица с ХСН с избыточной массой тела и ожирением имеют лучший прогноз [9]. Данное наблюдение названо парадоксом ожирения [10]. Несмотря на консенсус в отношении того, что потеря веса, особенно до низкого ИМТ, является признаком неблагоприятного исхода при ХСН, защитная роль ожирения не до конца ясна, поскольку ожирение также является фактором, способствующим непереносимости физических нагрузок. Кроме того, у больных ХСН с ожирением воз-

можно снижение мышечной массы и силы, что описывается термином "саркопеническое ожирение". Распространенность саркопенического ожирения среди мужчин с ХСН составила 18,5% [11]. В недавнем исследовании также отмечена связь жировой ткани с показателями функциональной активности (ФА) [12]. У госпитализированных пожилых лиц с ХСН и изменениями в составе тела ФА была хуже всего в группе пациентов с саркопеническим ожирением, которое также является независимым предиктором смертности от всех причин (отношение шансов, ОШ 2,48; 95% ДИ 1,22–5,04; p=0,012) [13].

На поздних стадиях ХСН изменения в составе тела могут прогрессировать до сердечной кахексии, которая связана с крайне неблагоприятным прогнозом [14]. Распространенность сердечной кахексии среди пациентов с ХСН варьирует от 10 до 39% в зависимости от стадии заболевания и дизайна исследования [14].

Таким образом, особенности состава тела и понимание перекрестных взаимодействий между компонентами состава тела при ХСН позволят разработать комплекс мер, направленных на улучшение качества жизни, предотвращение последующей инвалидизации и, возможно, летальных исходов у пациентов с ХСН.

Цель исследования – оценить показатели состава тела и ФА у мужчин с ХСН различного генеза в зависимости от тяжести и функционального класса заболевания.

Материал и методы

Исследование проведено в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины Минздрава России. В одномоментное исследование включены 100 мужчин в возрасте 23-70 лет, подписавших информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Основную группу составили 60 пациентов с ХСН I-III функциональным классом (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≤50%, диагностированной не менее чем за 1 год до включения в исследование. Критериями включения для основной группы служили мужской пол, стабильное течение заболевания, отсутствие госпитализаций по пово-

ду декомпенсации ХСН в течение последних 6 месяцев, отсутствие изменений в составе групп препаратов для лечения ХСН в течение 6 месяцев до включения в исследование, в случае приема петлевых диуретиков прием препарата на протяжении более 6 месяцев. В контрольную группу вошли 40 мужчин без ХСН, среди них 20 человек с гипертонической болезнью 1-2 стадии и 20 здоровых лиц. Критериями невключения для всех групп были: хронические заболевания, влияющие на костный обмен: аутоиммунные и онкологические заболевания, миеломная болезнь и другие гематологические заболевания, тяжелая печеночная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <35 мл/мин), гиперфункция щитовидной железы, синдром Кушинга, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, сахарный диабет 1 и 2 типа, ревматоидный артрит и системные заболевания соединительной ткани; сопутствующая или проводившаяся в прошлом терапия бисфосфонатами, кальцитонином, эстрогенами, глюкокортикостероидами, цитостатиками, препаратами витамина D или кальция, варфарином; инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев перед исследованием, ревматические пороки сердца, инфекционный эндокардит; алкогольная, токсическая, дисгормональная кардиомиопатии; участие пациента в исследованиях лекарственных препаратов.

Пациенты были опрошены с использованием оригинальной анкеты, включающей информацию о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующей патологии и принимаемых лекарственных препаратах. Всем мужчинам проводились антропометрические измерения: масса тела, рост, окружность талии; измерялось артериальное давление, частота сердечных сокращений. Окружность талии у мужчин ≥ 94 см считалась критерием абдоминального ожирения. Лабораторное обследование включало измерение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP).

Под ФА понималась мышечная сила и физическая работоспособность. Сначала проводилось измерение мышечной силы с помощью динамометрии кистевого жима. Снижением мышечной силы у мужчин считалось значение меньше 27 кг. Оценка физической работоспособности проводилась с помощью краткой батареи тестов физической активности (The Short Physical Performance Battery, SPPB), теста "6-минутной ходьбы" (ТШХ), теста "Встань и иди". SPPB включает в себя тесты для определения равновесия пациента, определение скорости ходьбы на 4 метра и тест подъема со стула для оценки мышечной силы нижних конечностей. Для SPPB использовалось пороговое значение ≤ 8 баллов, для теста "Встань и иди" ≥ 20 секунд.

Состав тела определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual X-ray Absorptiometry – DXA, Hologic). Анализировали жи-

ровую, мышечную и костную массу всего тела, и отдельно туловища, верхних и нижних конечностей. Рассчитывалась аппендикулярная мышечная масса (АММ), равная сумме мышечной массы конечностей (кг), и индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры (АСМИ), который представляет собой отношение АММ к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). У мужчин величина АММ менее 15 кг и АСМИ менее $7,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ считались пороговыми для определения низкой мышечной массы.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Для непрерывных величин представлено среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ), либо медиана и интерквартильный размах – Me [Q25;Q75]. При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента и точного F-критерия Фишера. Межгрупповые сравнения интервальных показателей с ненормальными распределениями проводили с помощью дисперсионного анализа oneway ANOVA и тестов Вилкоксона, Краскела-Уоллеса, Ван-дер-Вардена и Сэвиджа. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену, критерий хи-квадрат Пирсона и Ф-коэффициенты связи, коэффициенты сопряженности и коэффициенты V по Крамеру. Значимость различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Для оценки вклада клинико-инструментальных показателей в изменение компонентов состава тела было использовано регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых линейных регрессий. Рассчитывался β -коэффициент регрессии (коэффициент связи между соответствующим предиктором и прогнозируемым показателем). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика групп представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы почти по всем изучаемым параметрам, за исключением артериального давления и курения. Отмечены различия по частоте факторов риска: артериальная гипертензия (АГ) чаще отмечалась в группе ХСН, в то время как фактор курения чаще регистрировался в группе контроля.

Пациенты с ХСН имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию: ишемическая болезнь сердца с АГ наблюдалась у 35 человек (57%), АГ с фибрилляцией предсердий – у 9 (15%) и 16 (28%) пациентов были представлены различными вариантами кардиомиопатий. Низкую ФВ ЛЖ <40% имели 29 (48%) пациентов, промежуточную ФВ ЛЖ 40-50% – 31 (52%) мужчин. Подавляющее число пациентов были

Таблица 1. Общая клинико-инструментальная характеристика групп пациентов

Показатели	Основная группа (n=60) M±SD Me [Q25; Q75]	Группа контроля (n=40) M±SD Me [Q25; Q75]	p
Возраст	55,3±10,4 57 [50; 64]	52,9±12,2 56 [46; 63]	0,295
САД (мм рт.ст.)	117,5±19 115 [130; 105]	132±15,9 128 [140; 121]	0,0002
ДАД (мм рт.ст.)	78,3±12,5 79 [90; 70]	85,5±10 85 [90; 80]	0,003
ЧСС (уд/мин)	70,3±12,6 70 [76; 61]	72,8±11,5 72 [75; 65]	0,311
ИМТ (кг/м ²)	28,6±4,7 28 [25; 32]	28,5±4,0 27 [26; 31]	0,929
Объем талии (см)	103,8±10,5 102 [96; 111]	100±2,8 99 [90; 108]	0,11
Абдоминальное ожирение (%)	82	65	0,064
Наличие избыточной массы тела, включая ожирение (%)	77	77,5	0,923
Курение (%)	10	30	0,013
Артериальная гипертензия (%)	73	50	0,035
ФВ ЛЖ (%)	39±8,6 39 [31; 46]	Нет данных	
NT-proBNP (нг/мл)	1409±2387 359 [202; 1668]	Нет данных	
КДО ЛЖ (мл)	194±54,9 192 [157; 227]	Нет данных	
СДЛА (мм рт.ст.)	35±10 33,5 [28; 42]	Нет данных	

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

Таблица 2. Показатели состава тела ФА в зависимости от ФК ХСН по NYHA

Показатели	I ФК (n=28) Me [Q25; Q75]	II ФК (n=28) Me [Q25; Q75]	III ФК (n=4) Me [Q25; Q75]	p
Состав тела				
Общее количество костной массы (кг)	2,8 [2,5; 3,3]	2,7 [2,3; 3,1]	2 [1,8; 2,8]	0,0016
Костная масса туловища (кг)	0,8 [0,7; 1,1]	0,7 [0,62; 0,9]	0,6 [0,54; 0,8]	0,0153
Костная масса конечностей (кг)	1,5 [1,4; 1,7]	1,4 [1,34; 1,6]	1,1 [1; 1,8]	0,0001
Общее количество мышечной массы (кг)	61,7 [58; 63,4]	56,2 [55; 59]	54,6 [53; 56]	0,0007
Мышечная масса туловища (кг)	30 [27; 32,6]	27,2 [25; 28,8]	26,6 [24; 27]	0,0474
АММ (кг)	27,6 [25,8; 31]	24,8 [22; 26,7]	22,9 [21; 24]	0,0001
АСМИ (кг/м ²)	8,7 [7,9; 9,2]	8 [7,6; 8,5]	7,5 [7; 8,2]	0,0018
Общее количество жировой массы (кг)	25,8 [23; 26,6]	22,7 [20; 23,6]	25,3 [22; 28]	0,526
Жировая масса туловища (кг)	14,2 [11; 16,7]	12,3 [10; 14,5]	13,8 [11; 15]	0,319
Жировая масса конечностей (кг)	9,6 [8,8; 10,5]	9,3 [8; 11]	10 [9; 12,5]	0,711
Процент жировой массы в теле (%)	28,5	28,8	30,6	0,756
Функциональная активность				
Сила кистевого жима (кг)	38 [36,6; 42]	34 [31; 36,8]	28,8 [25; 30]	0,001
SPPB (балл)	12 [11,6; 13]	11,3 [10,8; 12]	9,4 [9; 10,2]	0,001
Тест "встань и иди" (сек)	6,6 [6,2; 7,7]	7 [6; 8,2]	7,5 [6,6; 8,8]	0,002
ТШХ (м)	470 [422; 530]	406 [370; 458]	308 [285; 348]	0,001

АММ – аппендикулярная мышечная масса, АСМИ – индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, SPPB – The Short Physical Performance Battery, краткая батарея тестов физической активности, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

отнесены к I-II ФК ХСН по NYHA. Согласно классификации Василенко-Стражеско 20% пациентов имели I стадию, более половины пациентов с ХСН – IIA стадию заболевания (57%), 23% – IIB стадию.

Исследование композиционного состава тела в группе ХСН показало статистически значимое снижение общей мышечной массы, мышечной массы туловища и конечностей АСМИ, а также общей кост-

Таблица 3. Взаимосвязь компонентов состава тела и ФА с показателями тяжести ХСН в многофакторном регрессионном анализе

Показатели	Возраст	ФК ХСН (НУНА)	NT-proBNP	Стадия ХСН	ФВ ЛЖ
Состав тела					
Общее количество костной массы (кг)	$\beta=-0,709$ $p=0,929$	$\beta=-301,9$ $p=0,015$	$\beta=0,026$ $p=0,422$	$\beta=-2,637$ $p=0,02$	-
Костная масса конечностей (кг)	$\beta=-2,596$ $p=0,441$	$\beta=-147,6$ $p=0,013$	$\beta=0,17$ $p=0,194$	-	-
Общее количество мышечной массы (кг)	$\beta=-226,7$ $p=0,007$	$\beta=-1903$ $p=0,03$	$\beta=-0,778$ $p=0,03$	-	-
АММ (кг)	$\beta=-140,4$ $p=0,002$	$\beta=-1903$ $p=0,001$	$\beta=-0,451$ $p=0,02$	$\beta=-3,512$ $p=0,01$	$\beta=0,274$ $p=0,03$
Общее количество жировой массы (кг)	$\beta=-43,23$ $p=0,684$	$\beta=-833,9$ $p=0,599$	$\beta=-0,821$ $p=0,06$	-	-
Жировая масса конечностей (кг)	$\beta=-51,71$ $p=0,242$	$\beta=-301,5$ $p=0,672$	$\beta=-0,297$ $p=0,168$	-	-
Функциональная активность					
Сила кистевого жима, кг	$\beta=-0,257$ $p=0,008$	$\beta=-3,818$ $p=0,003$	$\beta=-0,001$ $p=0,004$	$\beta=-2,825$ $p=0,02$	$\beta=0,241$ $p=0,007$
SPPB, балл	$\beta=-0,222$ $p=0,133$	$\beta=-0,281$ $p=0,267$	$\beta=0,00001$ $p=0,393$	$\beta=-0,517$ $p=0,026$	$\beta=0,013$ $p=0,459$
Тест "встань и иди", сек	$\beta=0,081$ $p=0,003$	$\beta=0,287$ $p=0,435$	$\beta=0,00001$ $p=0,305$	$\beta=-0,236$ $p=0,504$	$\beta=0,021$ $p=0,437$
ТШХ, м	$\beta=-2,288$ $p=0,043$	$\beta=-56,35$ $p=0,004$	$\beta=-0,013$ $p=0,01$	$\beta=-31,05$ $p=0,05$	$\beta=2,571$ $p=0,05$
β – коэффициент регрессии, p – статистическая значимость, АММ – аппендикулярная мышечная масса, SPPB – The Short Physical Performance Battery, краткая батарея тестов физической активности, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы					

Таблица 4. Композиционный состав тела и ФА у мужчин с ХСН в сравнении с контрольной группой

Показатели	Основная группа (n=60) Me [Q25; Q75]	Группа контроля (n=40) Me [Q25; Q75]	p
Состав тела			
Общее количество мышечной массы (кг)	59,5 [54,7; 66]	59,4 [55; 66]	0,479
Мышечная масса туловища (кг)	28,9 [26,5; 31]	28,4 [26,7; 31]	0,656
АММ (кг)	26,2 [24; 30]	26,3 [24,5; 30]	0,391
АСМИ (кг/м ²)	8 [7,8; 9]	8,7[8; 10]	0,283
Общее количество костной массы (кг)	2,8 [2,5; 3,1]	2,7 [2,5; 2,9]	0,086
Количество костной массы в туловище (кг)	0,68 [0,6; 0,8]	0,75 [0,6; 0,9]	0,008
Количество костной массы в конечностях (кг)	1,5 [1,3; 1,6]	1,5 [1,3; 1,6]	0,656
Общее количество жировой массы (кг)	23,9 [19,6; 32,1]	22,5 [18; 29]	0,323
Жировая масса туловища (кг)	13,5 [10,6; 19]	13 [9,7; 17]	0,268
Жировая масса конечностей (кг)	9,4 [7,8; 12,7]	9,2 [6,8; 11]	0,367
Функциональная активность			
Сила кистевого жима (кг)	35,7 [30,8; 40,8]	38,8 [35; 44]	0,014
SPPB (балл)	12 [11; 12]	12 [12; 12]	0,007
Тест "встань и иди" (сек)	6,7 [5,7; 7,8]	5,6 [5; 6]	0,007
ТШХ (м)	433,5 [381,5; 482,5]	565 [553; 645]	0,0001
АММ – аппендикулярная мышечная масса, АСМИ – индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, SPPB – The Short Physical Performance Battery, краткая батарея тестов физической активности, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы			

ной массы, костной массы туловища и конечностей по мере нарастания ФК ХСН. В то же время средние показатели жировой массы не различались у пациентов в зависимости от ФК. Также в основной группе отмечалось ухудшение средних показателей ФА по мере увеличения ФК ХСН (табл. 2).

Между общей костной массой ($r=-0,36$, $p<0,01$), костной массой конечностей ($r=-0,591$, $p<0,001$) и ФК ХСН, а также между общей кост-

ной массой и стадией ХСН ($r=-0,291$, $p<0,05$) была найдена статистически значимая отрицательная корреляционная связь. Также между общим количеством мышечной массы ($r=-0,464$, $p<0,001$ / $r=-0,302$, $p<0,05$), АММ ($r=-0,528$, $p<0,001$ / $r=-0,323$, $p<0,05$) и АСМИ ($r=-0,446$, $p<0,001$ / $r=-0,365$, $p<0,01$) обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная связь с ФК ХСН и уровнем NT-proBNP. Аналогичная связь про-

слеживалась между АММ и стадией ХСН ($r=-0,283$, $p < 0,05$). Помимо этого отмечалась положительная корреляционная связь между ФВ ЛЖ и АММ ($r=0,389$, $p < 0,01$) и АСМИ ($r=0,325$, $p < 0,05$).

Количество жировой массы тела не показало значимой связи с ФК ХСН. Однако наблюдалась отрицательная связь между повышенным уровнем NT-proBNP, общей жировой массой тела ($r=-0,307$, $p < 0,05$) и жировой массой туловища ($r=-0,327$, $p < 0,05$). Была отмечена положительная корреляционная связь между общей жировой массой, жировой массой конечностей и конечно-диастолическим объемом левого желудочка (КДО ЛЖ) ($r=0,278$, $p < 0,05$ / $r=0,288$, $p < 0,05$).

Среди показателей ФА была выявлена отрицательная корреляционная связь между динамометрией кистевого жима и ФК ХСН по NYHA ($r=-0,459$, $p < 0,001$), стадией ХСН ($r=-0,424$, $p < 0,001$), уровнем NT-proBNP ($r=-0,324$, $p < 0,05$), КДО ЛЖ ($r=-0,262$, $p < 0,01$) и систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) ($r=-0,268$, $p < 0,05$) а также умеренная положительная корреляционная связь с ФВ ЛЖ ($r=0,416$, $p < 0,01$). Результат SPPB отрицательно коррелировал со стадией ХСН ($r=-0,288$, $p < 0,05$), с КДО ЛЖ ($r=-0,311$, $p < 0,01$) и СДЛА ($r=-0,454$, $p < 0,001$).

С помощью линейного регрессионного анализа была подтверждена независимая связь общей костной массы, общей мышечной массы и АММ с ФК ХСН по NYHA после поправки на возраст, расстояние ТШХ, уровень NT-proBNP. Связь между костной и мышечной массой всего тела, а также в туловище и конечностях со стадией ХСН и эхокардиографическими показателями не была подтверждена. Независимый вклад в снижение ФА после коррекции на возраст и уровень NT-proBNP вносили ФК ХСН по NYHA, стадия ХСН и ФВ ЛЖ, также подтверждена независимость связи SPPB с КДО ЛЖ ($\beta=-0,005$, $p=0,036$) и СДЛА ($\beta=-0,049$, $p=0,0006$) (табл. 3).

При анализе распределения компонентов состава тела в основной группе в сравнении с группой контроля было отмечено значимое снижение костной массы селективно в туловище у больных ХСН, в то время как значимых различий в средних показателях жировой и безжировой массы тела не выявлено. Мышечная масса была снижена (АСМИ < 7 кг/м²) у 4 (6,7%) мужчин основной группы и у 3 (7,5%) мужчин контрольной группы ($p=0,878$). Однако при оценке показателей ФА у пациентов с ХСН было выявлено значимое снижение мышечной силы (на основании динамометрии) и ухудшение тестов, определяющих физическую работоспособность (SPPB, ТШХ, тест "Встать и иди"), по сравнению с контрольной группой (табл. 4). Снижение мышечной силы по результатам динамометрии отмечалось у 10% мужчин с ХСН и у 2,5% мужчин группы контроля ($p=0,113$).

Таким образом, у пациентов с ХСН было отмечено снижение общей костной и мышечной массы и ФА

при повышении ФК ХСН. ФК ХСН вносил независимый вклад в снижение костно-мышечных параметров. Общая костная масса и АММ наряду с ФК ХСН зависели от стадии заболевания, а также независимым фактором снижения АММ была ФВ ЛЖ. У пациентов с ХСН не обнаружено значимых различий в показателях состава тела, за исключением костной массы туловища, при сравнении с контрольной группой. ФА значимо ниже у мужчин с ХСН по сравнению с контрольной группой и зависит от ФК ХСН по NYHA, стадии заболевания, ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ и СДЛА.

Обсуждение

Изменения в составе тела, и, в частности, уменьшение костной и мышечной массы у пациентов с ХСН вносят вклад в непереносимость физических нагрузок и способствуют обострению других клинических состояний, связаны с повторными госпитализациями и увеличением длительности госпитализаций, а также с ухудшением качества жизни и прогноза [15-19].

В данной работе у больных с ХСН было отмечено снижение общей костной массы и костной массы туловища и конечностей при нарастании ФК ХСН. Аналогично в исследовании Е. А. Jankowska и соавт. показатели костной массы у мужчин с ХСН IV ФК по NYHA были значительно ниже по сравнению с мужчинами с ХСН I, II и III ФК [20]. В этом же исследовании продемонстрировано значимое снижение средних показателей костной массы в группе ХСН по сравнению с контрольной группой во всех измеряемых участках скелета и показан независимый вклад в снижение костной массы таких показателей тяжести ХСН, как более высокий ФК ХСН по NYHA ($\beta=0,24$, $p=0,01$) и более низкая ФВ ЛЖ ($\beta=0,21$, $p=0,01$), что согласуется с нашими результатами. Однако нами было зарегистрировано статистически значимое снижение костной массы только в туловище у мужчин с ХСН при сравнении с группой контроля. Проведенная Е. А. Jankowska и соавт. повторная оценка состава тела через два года показала значительное снижение костной массы у 35% мужчин с ХСН, причем исходно более высокий ФК по NYHA ($p < 0,05$) прогнозировал большую потерю костной массы в будущем [20].

Нами показано, что количество общей мышечной массы, мышечной массы туловища и АММ у пациентов с ХСН снижались при повышении ФК заболевания. В исследовании J. Terrovitis и соавт. [21] аналогичные ассоциации были показаны между средней мышечной массой верхних конечностей пациентов и ФК ХСН: у пациентов с III/IV ФК по NYHA мышечная масса была значительно ниже, чем у пациентов I/II ФК ($5,97 \pm 1,4$ кг против $7,12 \pm 1,3$ кг, $p=0,002$). В других областях тела были выявлены сходные ассоциации между мышечной массой и ФК ХСН, но не достигали уровня статистической значимости. В то

время как выявленная нами взаимосвязь АММ со стадией ХСН и ФВ ЛЖ не была описана ранее в периодической научной литературе.

В настоящем исследовании, в которое были включены больные ХСН с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ, частота ожирения составила 35% и не различалась между основной и контрольной группами. Следует отметить, что в других исследованиях были обнаружены статистически значимые различия в распределении жировой массы тела между пациентами с ХСН с сохранной ФВ (ХСНсФВ) и с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ). Так, в крупном исследовании у больных ХСН с помощью магнитно-резонансной томографии было показано значимое увеличение жировой массы тела во всех измеряемых участках тела (перикардальная, висцеральная подкожная жировая ткань) у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ по сравнению с пациентами с ХСНнФВ ЛЖ и группой контроля, тогда как показатели мышечной массы были статистически значимо ниже в группе больных ХСНнФВ ЛЖ [22]. В нашем исследовании были представлены пациенты с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ, что могло повлиять на полученные результаты по распределению компонентов жировой массы в основной и контрольной группах. Различия между результатами исследований, по-видимому, связаны с изучением ХСН с разной ФВ (с низкой и промежуточной ФВ с одной стороны и с сохранной фракцией – с другой) и использованием разных методов оценки состава тела.

Также объединенные данные по результатам недавнего метаанализа показывают статистически значимую положительную связь между количеством висцеральной (относительный риск (ОР) 1,08, 95% ДИ 1,04-1,12) и перикардиальной жировой ткани (ОР 1,08, 95% ДИ 1,06-1,10) и риском развития ХСН, причем эта связь была более выражена у пациентов с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [23].

Сила кистевого жима является быстрым и простым показателем мышечной функции и тесно связана с общей мышечной силой [24]. В проведенном нами исследовании снижение мышечной силы по результатам динамометрии кистевого жима было зарегистрировано у 10% больных с ХСН, причем степень снижения мышечной силы зависела от ФК по NYHA, что согласуется с результатами, полученными в других работах [25, 26]. Помимо этого, у мужчин с ХСН мышечная сила зависела от стадии заболевания и ФВ ЛЖ. Также нами было обнаружено значимое снижение мышечной силы верхних и нижних конечностей в основной группе при сравнении с группой контроля. Похожие результаты были получены в исследовании M. Abdou: у пациентов с ХСН ≥ 65 лет ($n=71$) было выявлено значительное снижение как показателей силы кистевого жима, так и мышечной силы нижних конечностей, измеренной с помощью многократного вставания со стула, у всех

пациентов с ХСН ($9,7\pm 4,4$ кг, $8,8\pm 3,1$ повторений, соответственно) по сравнению с контрольной группой ($77,8\pm 11$ кг, $13,5\pm 1,1$ повторений, соответственно, $p < 0,001$). Причем показатели мышечной силы статистически значимо снижались с увеличением ФК ХСН по NYHA и уровня мозгового натрийуретического пептида В-типа ($p < 0,001$) и положительно коррелировали с ФВ ЛЖ ($p < 0,002$) [25]. В нашей работе независимый характер связи мышечной силы с ФК ХСН по NYHA, стадией ХСН, ФВ ЛЖ подтвержден в многофакторном регрессионном анализе. Известно, что сила кистевого жима ассоциируется с сердечно-сосудистой смертностью [27, 28], но данные о связи с ХСН остаются скудными и противоречивыми [29]. По результатам последнего метаанализа, целью которого было изучение влияния сниженной силы кистевого жима на прогноз у пациентов с ХСН, показано, что низкая мышечная сила связана с высоким риском смертности (ОР 2,00, 95% ДИ 1,55-2,58, $p < 0,001$; $I^2=0\%$) независимо от дизайна исследования, возраста пациентов, ФВ ЛЖ, продолжительности наблюдения [30].

Также в нашем исследовании было продемонстрировано значимое снижение таких показателей, как ТШХ, SPPB, тест "Встань и иди" в группе ХСН в сравнении с контрольной группой, и значимое их ухудшение по мере увеличения ФК ХСН, что позволяет отнести наших больных к группе высокого риска неблагоприятных исходов со стороны как сердечно-сосудистой так и костной систем (увеличение количества декомпенсаций ХСН и госпитализаций – с одной стороны и переломов – с другой). В метаанализе 44 проспективных когортных исследований у пациентов с ХСН ($n=22\,598$) низкая ФА по результатам ТШХ, теста на скорость ходьбы, SPPB сопровождалась наихудшим прогнозом [31].

Ограничения исследования

Небольшое количество участников, включение участников только мужского пола, более молодого возраста, по сравнению с предшествующими исследованиями, отсутствие пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Заключение

У мужчин с ХСН различного генеза относительно молодого возраста и с относительно легким течением заболевания повышение ФК ХСН, стадии заболевания и снижение ФВ ЛЖ ассоциируется с потерей костной и мышечной массы, как общей, так и отдельно в туловище и конечностях. Не было отмечено связи клинических и эхокардиографических показателей ХСН с количеством жировой массы. Параметры состава тела при сравнении мужчин основной и контрольной групп не различались, за исключением костной массы туловища, которая значимо снижена в группе ХСН. Показатели ФА были

хуже у мужчин с ХСН при сравнении с контрольной группой и снижались по мере увеличения ФК ХСН. Наряду с ФК, стадия ХСН, ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ и СДЛА имели независимое влияние на ФА.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

- Christensen HM, Kistorp C, Schou M, et al. Cross-talk between the heart and adipose tissue in cachectic heart failure patients with respect to alterations in body composition: a prospective study. *Metabolism*. 2014;63(1):141-9. DOI:10.1016/j.metabol.2013.09.017.
- McAloon CJ, O'Hare P, Osman F, et al. The interplay between heart failure, metabolism and body composition. *Br J Hosp Med*. 2016;77(6):362-4. DOI:10.12968/hmed.2016.77.6.362.
- Drapkina OM, Skripnikova IA, Yarialieva EK, et al. Body composition in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3451 (In Russ.) [Драпкина О.М., Скрипникова И.А., Яралиева Э.К., и др. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3451]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3451.
- Lelyavina TA, Sitnikova MYu, Galenko VL, et al. The role of muscle tissue in the pathogenesis of chronic heart failure — the potential of exposure (FORMA study). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;10(1):58-65 (In Russ.) [Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Галенко В.Л., и др. Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности — возможности воздействия (исследование "ФОРМА"). *Российский кардиологический журнал*. 2019;10(1):58-65. DOI:10.15829/1560-4071-2019-10-58-65.
- Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, et al. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J*. 1994;72(2):36-9. DOI:10.1136/hrt.72.2_suppl.s36.
- Loncar G. Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;162(2):77-85. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.09.079.
- Gioeva ZM, Bogdanov AR, Zaletova TS, et al. Obesity as a Risk Factor for Chronic Heart Failure: a Review of the Literature. *Doctor.Ru*. 2017;10(139):21-25 (In Russ.) [Гиеова З.М., Богданов А.Р., Залетова Т.С., и др. Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности: литературный обзор. *Доктор.Ру*. 2017;10(139):21-25.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13. DOI:10.1056/NEJMoa020245.
- Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156(1):13-22. DOI:10.1016/j.ahj.2008.02.014.
- Miklinsanskaya SV, Mazur NA, Solomasova LV, et al. The "obesity paradox" and its degree of proof. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):84-90 (In Russ.) [Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Соломасова Л.В., и др. "Парадокс ожирения" и степень его доказанности. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):84-90]. DOI:10.26442/00403660.2020.04.000421.
- Fonseca G, Dos Santos MR, de Souza FR, et al. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):84-91. DOI:10.1002/ehf2.12545.
- Ying W, Sharma K, Yanek LR, et al. Visceral adiposity, muscle composition, and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2535-2545. DOI:10.1002/ehf2.13382.
- Saito H, Matsue Y, Kamiya K, et al. Sarcopenic obesity is associated with impaired physical function and mortality in older patients with heart failure: insight from FRAGILE-HF. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):556. DOI:10.1186/s12877-022-03168-3.
- Valentova M, Anker SD, von Haehling S. Cardiac Cachexia Revisited. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):61-69. DOI:10.1016/j.hfc.2019.08.006.
- Tsuji M, Amiya E, Hatano M, et al. Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation. *ESC Heart Fail*. 2019;6(3):526-535. DOI:10.1002/ehf2.12429.
- Platz E, Jhund PS, Claggett BL, et al. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: Recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):295-303. DOI:10.1002/ehf2.901.
- Martone AM, Bianchi L, Abete P, et al. The incidence of sarcopenia among hospitalized older patients: Results from the Glisten study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):907-914. DOI:10.1002/jcsm.12224.
- von Haehling S. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure: A brief overview of the current literature. *ESC Heart Fail*. 2018;5(6):1074-1082. DOI:10.1002/ehf2.12388.
- Konishi M, Kagiyama N, Kamiya K, et al. Prognostic impact of upper and lower extremity muscle mass in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):732-737. DOI:10.1002/ehf2.14195.
- Jankowska EA, Jakubaszko J, Cwynar A, et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(1):28-38. DOI:10.1093/eurjhf/hfn004.
- Terrovitis J, Zotos P, Kaldara E, et al. Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):326-32. DOI:10.1093/eurjhf/hfs002.
- Selvaraj S, Kim J, Ansari BA, et al. Body Composition, Natriuretic Peptides, and Adverse Outcomes in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(1):203-215. DOI:10.1016/j.jcimg.2020.07.022.
- Oguntade AS, Islam N, Malouf R, et al. Body Composition and Risk of Incident Heart Failure in 1 Million Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(13):e029062. DOI:10.1161/JAHA.122.029062.
- McGrath RP. Understanding the feasibility and validity of muscle strength measurements in aging adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(1):99-100. DOI:10.1016/j.jamda.2018.07.011.
- Abdou M. Usefulness of Upper and Lower Limb Muscles Strength in the Evaluation of Clinical Severity of Heart Failure in Elderly Patients. *World J Cardiovasc Dis*. 2019;9:370-383. DOI:10.4236/wjcd.2019.95033.
- Izawa KP, Watanabe S, Yokoyama H. Muscle Strength in Relation to Disease Severity in Patients with Congestive Heart Failure. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(11):893-900. DOI:10.1097/PHM.0b013e318154b592.
- Imaeva AE, Kapustina AV, Shalnova SA, et al. Role of cognitive impairments and decreased muscle strength in cardiovascular mortality of 55 years and older population. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;6(6):61-65 (In Russ.) [Имаева А.Э., Капустина А.В., Шальнова С.А., и др. Вклад когнитивных нарушений и сниженной мышечной силы в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 55 лет и старше. *Российский кардиологический журнал*. 2019;6(6):61-65]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-61-65.
- Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: Prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;361:k1651. DOI:10.1136/bmj.k1651.
- Li RM, Dai GH, Guan H, et al. Association between handgrip strength and heart failure in adults aged 45 years and older from NHANES 2011-2014. *Sci Rep*. 2023;13(1):4551. DOI:10.1038/s41598-023-31578-9.
- Wang Y, Pu X, Zhu Z, et al. Handgrip strength and the prognosis of patients with heart failure: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2023;46(10):1173-1184. DOI:10.1002/clc.24063.
- Fuentes-Abolaño IJ, Stubbs B, Pérez-Belmonte LM, et al. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):512. DOI:10.1186/s12872-020-01725-5.

Сведения об Авторах/About the Authors

Скрипникова Ирина Анатольевна [Irina A. Skripnikova]
eLibrary SPIN 1514-0880, ORCID 0000-0002-1763-0725
Яралиева Эльвира Куруглиевна [Elvira K. Yarialieva]
eLibrary SPIN 7558-4962, ORCID 0000-0003-0700-9967
Мясников Роман Петрович [Roman P. Myasnikov]
eLibrary SPIN 3287-0327, ORCID 0000-0002-9024-5364
Куликова Ольга Викторовна [Olga V. Kulikova]
eLibrary SPIN 3531-7321, ORCID 0000-0002-3138-054X

Новиков Валерий Евгеньевич [Valerii E. Novikov]
ORCID 0009-0004-4503-0550
Косматова Ольга Владимировна [Olga V. Kosmatova]
eLibrary SPIN 5320-1904, ORCID 0000-0001-7036-4756
Выгодин Владимир Анатольевич [Vladimir A. Vygodin]
eLibrary SPIN 9189-8637, ORCID 0000-0003-0615-4548
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возможности определения интрамиокардиального фиброза на основе расчета объема внеклеточного пространства с помощью двухэнергетической компьютерной томографии

Мершина Е. А.¹, Филатова Д. А.^{1*}, Лисицкая М. В.¹, Рыжкова Е. В.^{1,2}, Мясников Р. П.^{1,2}, Синецын В. Е.¹

¹Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Увеличение объема внеклеточного пространства (extracellular volume, ECV) миокарда левого желудочка (ЛЖ) является важным показателем морфологии ЛЖ и рассматривается как синоним фиброза миокарда, а также как достоверный маркер повреждения миокарда и нарушения сердечной функции. Точные методы выявления и оценки фиброза миокарда очень важны для клинической практики. В настоящее время стандартом визуализации миокардиального фиброза является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием в режиме отсроченного гадолиниевого усиления или с применением технологии T1-картирования (что возможно без введения контрастного препарата), однако у этих методик есть ограничения. Избежать их позволяет применение двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ), позволяющей идентифицировать миокардиальный фиброз, в том числе мелкоочаговый, двумя различными способами (методика субтракции и методика определения плотности йода). Проведенный авторами анализ литературы показал хорошую сопоставимость результатов МРТ и ДЭКТ в определении ECV у пациентов с различными заболеваниями сердца как ишемической, так и неишемической природы, в том числе кардиомиопатиями, аортальным стенозом, легочной гипертензией, саркоидозом, амилоидозом. Кроме того, применение методики ДЭКТ для определения наличия миокардиального фиброза возможно и при подозрении на воспалительное поражение сердца. Помимо оценки эффективности ДЭКТ по сравнению с МРТ, были проанализированы различные протоколы сканирования, поскольку единого мнения по поводу оптимального режима введения контрастного препарата в настоящее время не существует. Также отдельно рассмотрен вопрос о лучевой нагрузке в современных ДЭКТ-сканерах. Авторами было показано, что ДЭКТ является важным инструментом для определения ECV, что представляет интерес для клинической практики.

Ключевые слова: внеклеточное пространство миокарда, левый желудочек, двухэнергетическая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, йодная карта, кардиомиопатия, миокардит, ишемическая болезнь сердца.



Для цитирования: Мершина Е. А., Филатова Д. А., Лисицкая М. В., Рыжкова Е. В., Мясников Р. П., Синецын В. Е. Возможности определения интрамиокардиального фиброза на основе расчета объема внеклеточного пространства с помощью двухэнергетической компьютерной томографии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):565-571. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2982. EDN KIRZLA

Potential for intramyocardial fibrosis detection based on estimation of extracellular volume using dual-energy computed tomography

Mershina E. A.¹, Filatova D. A.^{1*}, Lisitskaya M. V.¹, Ryzhkova E. V.^{1,2}, Myasnikov R. P.^{1,2}, Sinitsyn V. E.¹

¹Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

An increase in left ventricular (LV) extracellular volume (ECV) is an important parameter of LV morphology and is considered synonymous with myocardial fibrosis, as well as a reliable marker of myocardial injury and impaired cardiac function. Accurate methods for detecting and assessing myocardial fibrosis are very important for clinical practice. The current standard for myocardial fibrosis imaging is delayed gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) or T1 mapping, but these techniques have limitations. They can be avoided by using dual-energy computed tomography (DECT), which makes it possible to identify myocardial fibrosis, including small-focal fibrosis, in two different ways (subtraction technique and iodine density measurement technique). The literature analysis carried out by the authors showed good comparability of MRI and DECT results in determining ECV in patients with various heart diseases of both ischemic and non-ischemic nature, including cardiomyopathies, aortic stenosis, pulmonary hypertension, sarcoidosis, and amyloidosis. In addition, the use of DECT to identify myocardial fibrosis is also possible if cardiac inflammation is suspected. In addition to evaluating the effectiveness of DECT compared with MRI, different scanning protocols were analyzed, since there is currently no consensus on the optimal contrast administration regimen. The issue of radiation exposure in modern DECT scanners is also separately considered. The authors showed that DECT is an important tool for determining ECV, which is of interest for clinical practice.

Keywords: myocardial extracellular volume, left ventricle, dual-energy computed tomography, magnetic resonance imaging, iodine map, cardiomyopathy, myocarditis, coronary artery disease.

For citation: Mershina E. A., Filatova D. A., Lisitskaya M. V., Ryzhkova E. V., Myasnikov R. P., Sinitsyn V. E. Potential for intramyocardial fibrosis detection based on estimation of extracellular volume using dual-energy computed tomography. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):565-571. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2982. EDN KIRZLA

Введение

Внеклеточное пространство миокарда играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний благодаря своей активности в отношении цитокинов и близости к кардиомиоцитам: оно в основном состоит из фибриллярного коллагена I типа, который обеспечивает жесткость архитектоники миокарда. Увеличение объема внеклеточного пространства (extracellular volume, ECV) часто рассматривается как синоним фиброза миокарда, а также, как достоверный маркер повреждения миокарда и нарушения сердечной функции [1-3]. Миокардиальный фиброз является субстратом для развития аритмий, нарушает процессы сокращения и расслабления миокарда и в конечном итоге может привести к сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [4, 5]. Точные методы выявления и оценки фиброза миокарда способствуют правильной дифференциальной диагностике многих заболеваний.

В настоящее время стандартом неинвазивной визуализации миокарда является магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) с контрастированием в режиме отсроченного гадолиниевого усиления, которая даёт возможность оценки очагового фиброза, отека и внеклеточного накопления различных веществ (например, амилоида) [6, 7]. Тем не менее, возможности оценки диффузного миокардиального фиброза в режиме отсроченного гадолиниевого усиления ограничены.

В последнее время для количественной оценки миокардиального фиброза применяется методика измерения ECV на основе T1-картирования до и после введения контрастного препарата [8]. Измерение ECV основано на оценке соотношения концентрации внеклеточного трейсера между миокардом и кровью (т.е. коэффициента разделения) в сочетании с оценкой объема распределения крови (1 – гематокрит) [9]. Финальный расчет производится по формуле:

$$ECV = (1 - \text{гематокрит}) \times (\Delta R \text{ миокарда}) / (\Delta R \text{ крови}) \times 100, \text{ где}$$

ΔR – разница значений параметра T1 до и после введения контрастного препарата (в мс).

Несмотря на признанную эффективность, МРТ имеет некоторые ограничения: тяжелое нарушение функции почек, наличие несовместимых с МРТ имплантированных устройств, клаустрофобия и достаточно длительное время сканирования не позволяют проводить исследование у ряда пациентов с подозрением на фиброз миокарда.

В качестве альтернативной методики для оценки миокардиального фиброза применяется двух-

энергетическая компьютерная томография (ДЭКТ) с отсроченным йодным усилением. Принцип методики основан на сходстве фармакокинетики гадолиний- и йод-содержащих контрастных веществ [10]. К достоинствам данной методики относятся доступность, быстрота получения изображений, возможность визуализации коронарных артерий, а также возможность использования у пациентов с механическими устройствами или находящихся на диализе. Компьютерная томография (КТ) сердца позволяет получать изображения за короткое время с хорошим пространственным разрешением. Основными ограничениями ДЭКТ признаются лучевая нагрузка и относительно низкое контрастное разрешение по сравнению с МРТ.

ДЭКТ позволяет охарактеризовать состав материала, основываясь на его элементном составе. Несмотря на то, что возможность разложения материалов на элементный состав с помощью двухэнергетического метода известна с конца 1970-х годов, клиническое применение данной методики было ограниченным на первых КТ-сканерах за счет необходимости проведения двух последовательных сканирований. В 2006 г. впервые в мире были представлены двухэнергетические томографы с двумя источниками излучения, позволяющие проводить одновременное сканирование на двух разных рентгеновских спектрах: 80 и 140 кВ. Получение полихроматического спектра ослабления возможно тремя принципиально разными способами. Первый вариант – DSCT (dual source computed tomography, двухисточниковая компьютерная томография), подразумевает наличие сканера с двумя источниками рентгеновского излучения и двумя детекторами. Второй вариант – SSDE (single source dual energy, моноисточниковая ДЭКТ), подразумевает быстрое переключение напряжения на рентгеновской трубке у томографа с одним источником энергии. Для третьей технологии – DLCT (dual-layer computed tomography, двухслойная компьютерная томография) применяется сканер с двумя рядами детекторов разной чувствительности [11].

Существует два метода измерения ECV миокарда с помощью КТ: метод субтракции (вычитания) (ECV sub) и метод определения плотности йода (ECV iodine). Метод ECV sub может использоваться со стандартными данными моноэнергетической КТ (МЭКТ) и требует получения изображений равновесной фазы до и после контрастирования для расчета внеклеточного распространения контрастного вещества на основе постепенного ослабления излучения. Расчет производится по формуле:

$ECV_{sub} (\%) = (1 - Hct) \times (\Delta myo / \Delta blood) \times 100\%$,
где

Hct – гематокрит, Δmyo – разница в плотности (в единицах Хаунсфилда) между пост- и преконтрастным миокардом, $\Delta blood$ – разница в плотности между пост- и преконтрастной кровью в полости ЛЖ.

Исследованиями было показано повышение значения параметра ECV у пациентов с различными заболеваниями (инфаркт миокарда, амилоидоз сердца) [12, 13]. Этот метод имеет свои ограничения, поскольку миокард и кровь зачастую плохо различимы на доконтрастных КТ-изображениях, а возможность неправильной регистрации до- и постконтрастных КТ-изображений может снизить точность расчета. Разница в качестве до- и постконтрастных изображений также может снижать точность измерений; на это также влияет наличие у пациента нарушений ритма сердца.

Способ определения плотности йода имеет преимущества: не требуется предварительное нативное сканирование, а в качестве исходных используются постконтрастные изображения в отсроченную фазу, что повышает точность определения границ миокарда и снижает лучевую нагрузку. При этом изображения показывают распределение йода в вокселе, а измерение ECV проводится без использования данных нативной фазы контрастирования. Расчет в этом случае производится по формуле:

$ECV_{iodine} (\%) = (1 - Hct) \times (myo_{iodine}) / (blood_{iodine}) \times 100\%$, где

Hct – гематокрит, myo_{iodine} – плотность йода в миокарде; $blood_{iodine}$ – плотность йода в полости ЛЖ.

В ходе исследования T. Emoto и соавт. проводилось сравнение двух описанных методик измерения ECV, в качестве референсного метода использовалась МРТ. Было показано, что значения ECV, полученные при помощи обеих методик, хорошо сопоставимы с МРТ; ECV iodine оказалась чуть более точным методом, менее чувствительным к частоте сердечных сокращений, по сравнению с ECV sub [14].

Многие исследования продемонстрировали клиническую значимость измерения ECV при различных заболеваниях сердца. Известно, что изменения внеклеточного матрикса играют важную роль в развитии сердечной недостаточности: диффузный фиброз миокарда ассоциирован с неишемической кардиомиопатией (КМП) и повышением жесткости стенки левого желудочка (ЛЖ), что приводит к нарушению его сократительной функции [3, 15]. По данным R. X. Qi и соавт., значение ECV значимо выше у пациентов с сердечной недостаточностью без ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с контрольной группой здоровых людей [16]. Также выявлена связь повышения ECV с возрастом, наличием артериальной гипертензии, а также такими показателями морфологии и функции сердца, как содержание мозгового натриуретического пептида (NT-proBNP), конечно-диастолическим и конечно-

систолическим объемом ЛЖ, объемом левого предсердия [16].

В исследовании A. F. Abadia и соавт. группа миокардиального фиброза включала пациентов как с постинфарктными рубцами, так и с признаками некоронарогенного поражения миокарда. В результате у первых были получены более высокие значения ECV, что отражает более выраженные фиброзные изменения в рубцах после инфаркта, чем в случае диффузного мелкоочагового фиброза при неишемическом поражении [17]. В исследовании A. Yamada и соавт. для выявления фиброзных изменений миокарда у пациентов на гемодиализе ДЭКТ проводилась после проведения стресс-перфузии миокарда и КТ-коронароангиографии. В результате в группе гемодиализа значение ECV оказалось значимо выше, чем в группе контроля [18].

Параметр ECV отражает наличие не только фиброза, но и отека миокарда. Так, в работе S. A. Si-Mohamed и соавт. было показано, что значение ECV, измеренное с помощью ДЭКТ, является маркером тяжести течения миокардита и может быть использовано для определения наличия острого миокардита в группе пациентов с подозрением на это состояние [19]. Авторы показали, что пороговое значение ECV 31,6% обладает чувствительностью 80% и специфичностью 78% в отношении диагноза "миокардит". Таким образом, ECV является показателем диффузного повреждения миокарда различной этиологии.

Цель исследования – оценка эффективности ДЭКТ по сравнению с МРТ в определении ECV у пациентов с различными заболеваниями сердца по данным литературы.

Материал и методы

Поиск опубликованных исследований, оценивающих эффективность определения ECV с помощью ДЭКТ по сравнению с МРТ, проводился на базах PubMed, Google Scholar, e-library: запрос включал в себя различные сочетания ключевых фраз на русском и английском языках: "внеклеточное пространство", "миокардиальный фиброз", "двухэнергетическая компьютерная томография", "dual-energy computed tomography", "extracellular volume" ("ECV"). Всего по заданному запросу было получено 35 результатов, из которых в число анализируемых вошло 11 полнотекстовых статей, опубликованных в период с 2016 по 2023 гг.

Результаты

Всего в исследованиях, вошедших в анализ, приняли участие 334 человека (с учетом контрольных групп в четырех исследованиях – 394 человека),

Таблица 1. Исследования, посвященные сравнению методик ДЭКТ и МРТ при оценке ESV

Автор	Показания к исследованию		ДЭКТ		МРТ		Средний возраст участников	Группа контроля	Протокол контрастирования при ДЭКТ	Корреляция ДЭКТ и МРТ
	Число пациентов	Томограф	Число участников	Томограф						
H.J. Lee и соавт., 2016 [24]	ГКМП, ДКМП, амилоидоз, саркоидоз	DSC T	23		7		57,3±14,8	нет	370 мг/мл; 1,8 мг/кг (йопамидол), КТ- коронарография, через 12 мин – ДЭКТ (без долива)	ISS=0,992
R. Wang и соавт., 2018 [25]	СН различной этиологии	DSC T	35	3 T	нет		59,00	нет	370 мг/мл (йопромид), 60-90 мл, стандартная КТ, через 7 мин – ДЭКТ (без долива)	г=0,945; P<0,001
S. Oda и соавт., 2019 [21]	Различные заболевания (инфаркт миокарда в хронической стадии, ГКМП, ДКМП, амилоидоз, вновь возникшая дисфункция миокарда)	DLCT	40		нет		63,6±11,9	нет	370 мг/мл; 1,5 мл/кг (йопамидол), КТ- коронарография, через 7 мин – ДЭКТ (без долива)	г=0,97; p<0,01
Y.Ohta и соавт., 2020 [22]	СН различной этиологии (ДКМП, ишемическая КМП, амилоидоз, саркоидоз, тахикардия-индуцированная КМП, Гб, клапанные болезни сердца)	SSDE	11	3 T	35		60,2±9,2	нет	370 мг/кг; 0,9 мл/кг (йопамидол), КТ- коронарография, сразу после этого долив 0,5 мл/кг, через 7-8 мин – ДЭКТ	г=0,837
V. Dubourg и соавт., 2021 [26]	Тяжелый аортальный стеноз (планирование TAVI)	SSDE	21	1,5 T	нет		86±4,9	нет	350 мг/мл, 65 мл (йогексол), КТ- коронарография, долив 30 мл, через 7 мин – ДЭКТ	г=0,81; p<0,0001
S.A. Si-Mohamed и соавт., 2021 [19]	Подозрение на инфаркт миокарда	DLCT	60		18		32,9±1,4	нет	400 мг/мл; 1,2 мл/кг (йомепрол), КТ- коронарография, через 10 мин – ДЭКТ (без долива)	AUC 0,835; p <0,001
T. Emoto и соавт., 2021 [14]	ГКМП, амилоидоз, инфаркт миокарда в хронической стадии, ДКМП, аортальный стеноз, саркоидоз, легочная гипертензия	DLCT	38	3 T	нет		60,5±13,0	нет	550 мг/мл (йопамирон), КТ- коронарография, через 7 мин – ДЭКТ (без долива)	г=0,90-0,95; p <0,01
N.Y. Kim и соавт., 2021 [23]	СН различной этиологии (ДКМП, саркоидоз, миокардит, АКМП, амилоидоз, НКМП)	DSC T	51	3 T	нет		59,9±15,6	нет	370 мг/мл; 1,0 мл/кг (йопамидол), КТ- коронарография, долив 1,6 мл/кг, через 12 мин – ДЭКТ	ISS=0,973
H. Hayashi и соавт., 2022 [27]	Легочная гипертензия различной этиологии	DLCT	20	3 T	нет		52,2±12,5	нет	370 мг/мл (йопромид), 60-90 мл, стандартная КТ, через 7 мин – ДЭКТ (без долива)	г=0,84
G.J. Aquino и соавт., 2023 [20]	Различные заболевания (ИБС, СН, аортальный стеноз, неишемическая КМП – ДКМП, АКМП, миокардит, саркоидоз, системный склероз)	DSC T	29	1,5 T	нет		54±17	нет	370 мг/мл; 100 мл (йопромид), КТ- коронарография, через 5 мин – ДЭКТ (без долива)	г=0,91-0,94; P <0,001
A. Tavoosi и соавт., 2023 [28]	Амилоидоз сердца	DSC T	25	1,5 T	нет		80±7,1	нет	350 мг/мл (йогексол), КТ- коронарография, через 5 мин – МЭКТ, через 7 мин – ДЭКТ (без долива)	ISS=0,93

ДЭКТ – двухэнергетическая компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, СН – сердечная недостаточность, КМП – кардиомиопатия, Гб – гипертоническая болезнь, TAVI – transcatheter aortic valve implantation (транскатетерная имплантация аортального клапана), АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, НКМП – некомпактная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, DSC T – dual source computed tomography (двухисточниковая ДЭКТ), SSDE – single source dual energy (моноисточниковая ДЭКТ), DLCT – dual-layer computed tomography (двухслойная ДЭКТ), ISS – intraclass correlation (внутриклассовая корреляция)

средний возраст $61,3 \pm 14,3$ год. Подробные данные об исследованиях отражены в табл. 1.

Стоит отметить, что пациенты, включенные в различные исследования, достаточно гетерогенны с точки зрения клинической картины. В семь исследований включались пациенты с сердечной недостаточностью различного генеза: как ишемического, так и неишемического (различные КМП – дилатационная, гипертрофическая, аритмогенная, некомпактная, тахикардия-индуцированная; амилоидоз, саркоидоз, аортальный стеноз, системный склероз) [14, 20-25]. Другие исследования включали пациентов с одним заболеванием: исследование В. Dubourg и соавт. – пациентов с тяжелым аортальным стенозом [26], исследование Н. Hayashi и соавт. – пациентов с легочной гипертензией различного генеза [27], исследование А. Tavoosi и соавт. – пациентов с амилоидозом сердца [28], исследование S. A. Si-Mohamed и соавт. – пациентов с подозрением на миокардит [19]. Количество пациентов в группах исследования варьировалось от 11 до 60 человек. Средний возраст пациентов был максимальным в исследовании тяжелого аортального стеноза, минимальным – в исследовании миокардита.

Всем пациентам, включенным в исследования, проводили ДЭКТ с контрастированием и МРТ с контрастированием (в том числе в режиме T1-картирования). В пяти случаях для получения ДЭКТ-изображений был использован двухисточниковый сканер, в четырех случаях – сканер с двумя слоями детекторов, в двух случаях – моноисточниковый сканер. МРТ в пяти случаях проводилась на томографе с напряженностью магнитного поля 3 Т, в трех случаях – 1,5 Т, в трех статьях напряженность поля не была указана.

Стоит отметить, что единого стандарта для протокола сканирования в режиме ДЭКТ в настоящее время не существует. В проведенном анализе авторы использовали два принципиально разных подхода (с последующими вариациями): с добавлением дополнительного объема контрастного препарата после проведения КТ-коронарографии перед проведением ДЭКТ и без добавления. Минимальное время задержки (5 мин) было выбрано в исследовании G. J. Aquino и соавт. [20], максимальное (12 мин) – в исследовании Н. J. Lee и соавт. [24]. Обычно используется болюсное введение контраста со скоростью 3-5 мл/с. S. Vandula и соавт. показали, что при использовании протокола с болюсным введением 1 мг/кг контрастного препарата со скоростью 3 мл/с, после чего следует введение 1,88 мл/кг в ч, достигается наиболее оптимальное и стабильное равновесное состояние для измерения ECV. Тем не менее, время задержки в данном случае составляет 25 мин, что может быть проблематично для выполнения в условиях реальной клинической практики [29]. Другими авторами было показано, что протокол с болюсным введением препарата и задержкой 10 мин также позволяет достичь стабильного равно-

весия для точного измерения ECV, значение которого получается сопоставимым с данными МРТ и гистологического исследования [13, 30]. В целом многие авторы сходятся во мнении, что достаточное время задержки составляет в среднем 7-8 мин, но не менее 5 мин [21, 31]. Что касается дозы контрастного препарата, то литературные данные свидетельствуют о том, что наиболее оптимальным вариантом является введение 520-660 мг йода/кг массы тела [21, 24, 31]. Таким образом, существуют различные варианты протоколов ДЭКТ, позволяющие проводить измерение ECV оптимального качества, и необходимы дополнительные исследования на эту тему для выбора наиболее оптимального варианта для практического применения.

Результаты проанализированных исследований свидетельствуют об эффективности ДЭКТ для оценки ECV: выявлена хорошая корреляция между значениями ECV, полученными при ДЭКТ и МРТ (во всех исследованиях присутствует небольшая погрешность, в исследовании R. Wang и соавт. было отмечено, что ДЭКТ в целом может несколько завышать показатели ECV по сравнению с МРТ, однако разница статистически незначима [25]). Коэффициенты корреляции варьировали в пределах от 0,81 до 0,97; коэффициент внутрикласовой корреляции (ICC) – от 0,93 до 0,972, что соответствует сильной прямой корреляции.

Исследования В. Dubourg и соавт. и А. Tavoosi и соавт. представляют интерес в связи с тем, что наряду с данными ECV, полученными при ДЭКТ и МРТ, сопоставлялись данные, полученные при МЭКТ: выявлено, что у пациентов с амилоидозом сердца и тяжелым аортальным стенозом значения ECV, полученные при МЭКТ, хорошо коррелируют с данными ДЭКТ и МРТ [26, 28].

Совокупность данных литературы и результатов данного обзора свидетельствует о том, что повышение ECV является интегральным показателем наличия у пациента многих факторов сердечно-сосудистого риска. Так, Y. Kurita и соавт. выявили связь повышения ECV с возрастом [32], а R. X. Qi и соавт. – с повышением артериального давления [16]; впрочем, взаимосвязь между другими факторами риска и ECV все еще нуждается в проверке на больших выборках пациентов. Кроме того, было показано, что даже после поправки на пол, возраст, индекс массы тела, курение и прием алкоголя увеличение ECV по-прежнему приводило к повышению риска развития сердечной недостаточности без ИБС [16]. На сегодняшний день ECV можно использовать в качестве маркера для оценки возникновения у пациента неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также для оценки прогноза [33].

Стоит отметить, что для оценки ECV возможно применение не только фактического гематокрита, но и синтетического, который можно рассчитать с использованием показателя виртуального ослабления

крови (VUE, virtual unenhanced attenuation of blood), который получается в результате разложения материала и расчета концентрации йода в каждом вокселе. Исследование N. Y. Kim и соавт. показало хорошую корреляцию между значениями ECV, рассчитанными с помощью фактического и синтетического показателей гематокрита, а также между обоими этими показателями и значением ECV, полученным по результатам МРТ [23]. Таким образом, современные технологии сканирования позволяют проводить измерение ECV без необходимости обеспечения взятия крови сразу до или после исследования.

Одна из проблем применения ДЭКТ – потенциальное увеличение дозы облучения, которую получает пациент во время исследования. Существует предположение, что ДЭКТ сопровождается облучением в высокой дозе, однако ее величина варьирует в зависимости от применения различных технологий (сканер с переключением киловольтжа и детекторы с двойным слоем различаются по данной характеристике, при этом первые дают более низкую дозу облучения), протоколов, а также времени сканирования. В ходе нескольких исследований было показано, что двухисточниковая ДЭКТ подвергает пациентов такой же лучевой нагрузке, что и рутинная МЭКТ [34, 35], а более поздние исследования показали, что лучевая нагрузка при проведении одноисточниковой ДЭКТ с переключением тока на трубке также не превышает дозу при МЭКТ [36]. В целом поглощенная доза рентгеновского излучения при проведении ДЭКТ не превышает значений, рекомендованных Американской коллегией радиологов, и примерно на 20% выше дозы, получаемой при рутинной КТ для данного региона тела [35]. Снижению дозы облучения способствует применение проспективной синхронизации с ЭКГ, а также итеративных алгоритмов постпроцессинговой обработки изображений.

References / Литература

1. Mewton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):891-903. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.013.
2. Shao J, Jiang JS, Wang XY, et al. Measurement of myocardial extracellular volume using cardiac dual-energy computed tomography in patients with ischaemic cardiomyopathy: a comparison of different methods. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022;38:1591-1600. DOI:10.1007/s10554-022-02532-z.
3. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1696-706. DOI:10.1016/j.jacc.2018.02.021.
4. Sinitsyn VE, Mershina EA, Larina OM. The possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cardiomyopathies. Clinical and experimental surgery. 2014;(1):54-63 (In Russ.) [Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатий. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2014;(1):54-63].
5. Mershina EA, Sinitsyn VE, Larina OM. Cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy and risk stratification of sudden cardiac death. Clinical and experimental surgery. 2019;7(3):70-8 (In Russ.) [Мершина Е.А., Синицын В.Е., Ларина О.М. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике гипертрофической кардиомиопатии и стратификации риска внезапной сердечной смерти. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2019;7(3):70-8]. DOI:10.24411/2308-1198-2019-13008.
6. Nathan M, Ying LC, Pierre C, et al. Assessment of Myocardial Fibrosis with Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):891-903. DOI:10.1016/j.jacc.2010.11.013.

Заключение

Многие авторы сходятся во мнении, что повышение значения ECV является результатом различных патологических событий в миокарде и в целом отражает повышенный сердечно-сосудистый риск, поэтому количественное определение ECV имеет важное клиническое значение для грамотного назначения терапии и определения прогноза. Параметр ECV может быть использован не только при диагностике ишемических и неишемических КМП, но и в качестве одного из признаков миокардита при наличии соответствующих клинических и лабораторных данных.

ДЭКТ в последние годы становится все более полезным неинвазивным инструментом для оценки состояния миокарда. Исследованиями доказана воспроизводимость ДЭКТ, то есть хорошая корреляция между значениями ECV, полученными при ДЭКТ и МРТ. Методика ДЭКТ является удобной, что позволит ей в будущем войти в клиническую практику, несмотря на ограничения, главным из которых является лучевая нагрузка на пациента. Существуют различные варианты протоколов сканирования, и необходимы дополнительные исследования для сравнения их эффективности.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Funding. The study was performed with the support of Medical Research and Education Centre of Lomonosov Moscow State University.

7. Vogel-Claussen J, Rochitte CE, Wu KC, et al. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2006;26(3):795-810. DOI:10.1148/rg.263055047.
8. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):75. DOI:10.1186/s12968-017-0389-8.
9. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, et al. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(1):16. DOI:10.1186/1532-429X-13-16.
10. Schuleri KH, George RT, Lardo AC. Applications of cardiac multidetector CT beyond coronary angiography. *Nat Rev Cardiol.* 2009;6(11):699-710. DOI:10.1038/nrcardio.2009.172.
11. Danad I, Fayad ZA, Willemsink MJ, Min JK. New Applications of Cardiac Computed Tomography: Dual-Energy, Spectral, and Molecular CT Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(6):710-23. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.03.005.
12. Treibel TA, Bandula S, Fontana M, et al. Extracellular volume quantification by dynamic equilibrium cardiac computed tomography in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2015;9(6):585-92. DOI:10.1016/j.jctt.2015.07.001.
13. Jablonowski R, Wilson MW, Do L, et al. Multidetector CT measurement of myocardial extracellular volume in acute patchy and contiguous infarction:

- validation with microscopic measurement. *Radiology*. 2015;274(2):370-8. DOI:10.1148/radiol.14140131.
14. Emoto T, Oda S, Kidoh M, et al. Myocardial Extracellular Volume Quantification Using Cardiac Computed Tomography: A Comparison of the Dual-energy Iodine Method and the Standard Subtraction Method. *Acad Radiol*. 2021;28(5):e119-26. DOI:10.1016/j.acra.2020.03.019.
 15. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circ J*. 2011;75(11):2605-13. DOI:10.1253/circj.11-0568.
 16. Qi RX, Shao J, Jiang JS, et al. Myocardial extracellular volume fraction quantitation using cardiac dual-energy CT with late iodine enhancement in patients with heart failure without coronary artery disease: A single-center prospective study. *Eur J Radiol*. 2021;140:109743. DOI:10.1016/j.ejrad.2021.109743.
 17. Abadia AF, van Assen M, Martin SS, et al. Myocardial extracellular volume fraction to differentiate healthy from cardiomyopathic myocardium using dual-source dual-energy CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(2):162-7. DOI:10.1016/j.jcct.2019.09.008.
 18. Yamada A, Kitagawa K, Nakamura S, et al. Quantification of extracellular volume fraction by cardiac computed tomography for noninvasive assessment of myocardial fibrosis in hemodialysis patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):15367. DOI:10.1038/s41598-020-72417-5.
 19. Si-Mohamed SA, Restier LM, Branchu A, et al. Diagnostic Performance of Extracellular Volume Quantified by Dual-Layer Dual-Energy CT for Detection of Acute Myocarditis. *J Clin Med*. 2021;10(15):3286. DOI:10.3390/jcm10153286.
 20. Aquino GJ, O'Doherty J, Schoepf UJ, et al. Myocardial Characterization with Extracellular Volume Mapping with a First-Generation Photon-counting Detector CT with MRI Reference. *Radiology*. 2023;307(2):e222030. DOI:10.1148/radiol.222030.
 21. Oda S, Emoto T, Nakaura T, et al. Myocardial Late Iodine Enhancement and Extracellular Volume Quantification with Dual-Layer Spectral Detector Dual-Energy Cardiac CT. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019;1(1):e180003. DOI:10.1148/ryct.2019180003.
 22. Ohta Y, Kishimoto J, Kitao S, et al. Investigation of myocardial extracellular volume fraction in heart failure patients using iodine map with rapid-kV switching dual-energy CT: Segmental comparison with MRI T1 mapping. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(4):349-55. DOI:10.1016/j.jcct.2019.12.032.
 23. Kim NY, Im DJ, Youn JC, et al. Synthetic Extracellular Volume Fraction Derived Using Virtual Unenhanced Attenuation of Blood on Contrast-Enhanced Cardiac Dual-Energy CT in Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Roentgenol*. 2022;218(3):454-61. DOI:10.2214/AJR.21.26654.
 24. Lee HJ, Im DJ, Youn JC, et al. Myocardial Extracellular Volume Fraction with Dual-Energy Equilibrium Contrast-enhanced Cardiac CT in Nonischemic Cardiomyopathy: A Prospective Comparison with Cardiac MR Imaging. *Radiology*. 2016;280(1):49-57. DOI:10.1148/radiol.2016151289.
 25. Wang R, Liu X, Schoepf UJ, et al. Extracellular volume quantitation using dual-energy CT in patients with heart failure: Comparison with 3T cardiac MR. *Int J Cardiol*. 2018;268:236-40. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.05.027.
 26. Dubourg B, Dacher JN, Durand E, et al. Single-source dual energy CT to assess myocardial extracellular volume fraction in aortic stenosis before transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Diagn Interv Imaging*. 2021;102(9):561-70. DOI:10.1016/j.diii.2021.03.003.
 27. Hayashi H, Oda S, Emoto T, et al. Myocardial extracellular volume quantification by cardiac CT in pulmonary hypertension: Comparison with cardiac MRI. *Eur J Radiol*. 2022;153:110386. DOI:10.1016/j.ejrad.2022.110386.
 28. Tavooi A, Brito JB de O, El Mais H, et al. Dual versus single energy cardiac CT to measure extra cellular volume in cardiac amyloidosis: Correlations with cardiac MRI. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023;44:101166. DOI:10.1016/j.ijcha.2022.101166.
 29. Bandula S, White SK, Flett AS, et al. Measurement of myocardial extracellular volume fraction by using equilibrium contrast-enhanced CT: validation against histologic findings. *Radiology*. 2013;269(2):396-403. DOI:10.1148/radiology.13130130.
 30. Nacif MS, Kawel N, Lee JJ, et al. Interstitial myocardial fibrosis assessed as extracellular volume fraction with low-radiation-dose cardiac CT. *Radiology*. 2012;264(3):876-83. DOI:10.1148/radiol.12112458.
 31. Ohta Y, Kitao S, Yunaga H, et al. Myocardial Delayed Enhancement CT for the Evaluation of Heart Failure: Comparison to MRI. *Radiology*. 2018;288(3):682-91. DOI:10.1148/radiol.2018172523.
 32. Kurita Y, Kitagawa K, Kurobe Y, et al. Estimation of myocardial extracellular volume fraction with cardiac CT in subjects without clinical coronary artery disease: A feasibility study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(3):237-41. DOI:10.1016/j.jcct.2016.02.001.
 33. Lisitskaya MV, Vershinina OYu, Mershina EA, et al. Determination of extracellular myocardial matrix by dual-energy computed tomography: a systematic review with meta-analysis. *Medical Imaging*. 2022;26(3):77-86 (In Russ.) [Лисицкая М. В., Вершинина О. Ю., Мершина Е. А., и др. Определение внеклеточного миокардиального матрикса методом двухэнергетической мультиспиральной томографии: систематический обзор с метаанализом. Медицинская Визуализация. 2022;26(3):77-86].
 34. Thomas C, Patschan O, Ketelsen D, et al. Dual-energy CT for the characterization of urinary calculi: In vitro and in vivo evaluation of a low dose scanning protocol. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1553-9. DOI:10.1007/s00330-009-1300-2.
 35. Yu L, Primak AN, Liu X, McCollough CH. Image quality optimization and evaluation of linearly mixed images in dual-source, dual-energy CT. *Med Phys*. 2009;36(3):1019-24. DOI:10.1118/1.3077921.
 36. Zhang D, Li X, Liu B. Objective characterization of GE discovery CT750 HD scanner: gemstone spectral imaging mode. *Med Phys*. 2011;38(3):1178-88. DOI:10.1118/1.3551999.

Сведения об Авторах/About the Authors

Мершина Елена Александровна [Mershina Elena A.]

eLibrary SPIN: 6897-9641, ORCID 0000-0002-1266-4926

Филатова Дарья Андреевна [Filatova Daria A.]

eLibrary SPIN: 2665-5973, ORCID 0000-0002-0894-1994

Лисицкая Мария Валерьевна [Lisitskaya Maria V.]

eLibrary SPIN 2301-8480; ORCID ID 0000-0002-8402-7643

Рыжкова Евгения Викторовна [Ryzhkova Evgenia V.]

eLibrary SPIN 5645-9089; ORCID ID 0000-0003-3629-0591

Мясников Роман Петрович [Myasnikov Roman P.]

eLibrary SPIN 1433-6712; ORCID ID 0000-0002-9024-5364

Синицын Валентин Евгеньевич [Sinityn Valentin E.]

eLibrary SPIN: 8449-6590; ORCID: 0000-0002-5649-2193

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Отказ от назначенной лекарственной терапии (абсолютная неприверженность) после перенесенного острого инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии: данные проспективного наблюдения в регистре ЛИС-3

Марцевич С. Ю.¹, Золотарева Н. П.^{1*}, Загребельный А. В.¹, Кутишенко Н. П.¹,
Лукина Ю. В.¹, Гинзбург М. Л.², Драпкина О. М.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

²Люберецкая областная больница, Люберцы, Россия

Цель. В рамках регистра острого коронарного синдрома (ОКС) ЛИС-3 оценить феномен полного отказа от лечения (абсолютной неприверженности) после выписки из стационара больных с диагнозом острый инфаркт миокарда (ОИМ)/нестабильная стенокардия (НС): изучить характеристики абсолютно неприверженных больных и исходы заболевания через 2,5 года после первого контакта.

Материал и методы. Исследование проведено в рамках регистра ЛИС-3. В данную часть исследования были включены больные, выжившие после ОКС и выписанные из стационара за первые 9 мес. 2014 г. (104 человека) и больные, выжившие после ОКС и выписанные из стационара за первые 9 мес. 2018 г. (223 чел.). Из 327 больных, выживших после ОИМ/НС, к моменту первого опроса (в среднем через 3 года после выписки) в живых осталось 226 больных. При опросе использовалась созданная анкета-опросник, в которую входят вопросы о возможных отдаленных исходах, приверженности к посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и приверженности к приему лекарственной терапии. На вопросы о лечении ответил 221 человек, 11 (5%) из них не принимали никакой лекарственной терапии (абсолютно неприверженные). В среднем через 29 месяцев (2,5 года) после первичного был выполнен повторный опрос абсолютно неприверженных пациентов или их родственников, собрана информация о жизненном статусе этих больных, повторных сердечно-сосудистых событиях, о приеме рекомендованной лекарственной терапии и о посещении ЛПУ.

Результаты. При сравнении клинико-демографических характеристик приверженных и абсолютно неприверженных к назначенной терапии больных статистически значимых различий не отмечено. К моменту повторного опроса умерли 4 больных из числа абсолютно неприверженных, 2 – перенесли ОКС. Из оставшихся в живых 6 больных к моменту повторного контакта 2 – так и не начали прием лекарств, объясняя это хорошим самочувствием, 2 – возобновили прием лекарств в полном объеме, 2 – в частичном объеме, с 1 больным контакт был утерян.

Заключение. Определенная часть больных после перенесенного ОИМ/НС полностью отказывается от назначенного лечения, в основном по причине хорошего самочувствия. Вероятность смерти и повторных сердечно-сосудистых событий у таких больных крайне высока.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, регистр, отказ от назначенной терапии, приверженность к приему лекарственной терапии.



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Золотарева Н. П., Загребельный А. В., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л., Драпкина О. М. Отказ от назначенной лекарственной терапии (абсолютная неприверженность) после перенесенного острого инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии: данные проспективного наблюдения в регистре ЛИС-3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):572-578. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2988. EDN QVNHXA

Refusal of prescribed drug therapy (absolute non-adherence) after acute myocardial infarction/unstable angina: data from prospective observation in the LIS-3 registry

Martsevich S. Yu.¹, Zolotareva N. P.^{1*}, Zagrebelyny A. V.¹, Kutishenko N. P.¹, Lukina Yu. V.¹, Ginzburg M. L.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²Lyubertsy Regional Hospital, Lyubertsy, Russia

Aim. Within the LIS-3 register of acute coronary syndrome (ACS), to evaluate the phenomenon of complete refusal of treatment (absolute non-adherence) after discharge from the hospital of patients diagnosed with acute myocardial infarction (AMI)/unstable angina (UA): to study the characteristics of absolutely nonadherent patients, disease outcomes after 2.5 years after first contact.

Material and methods. The study was conducted within the framework of the LIS-3 register. This part of the study included patients who survived ACS and were discharged from the hospital in the first 9 months of 2014 (104 people) and patients who survived ACS and were discharged from the hospital in the first 9 months of 2018 (223 people). Of the 327 patients who survived after AMI/UA, 226 patients remained alive by the time of the first survey (on average 3 years after discharge). The created questionnaire was used, which includes questions about possible long-term outcomes, adherence to visits to medical and preventive institutions (health facilities) and adherence to drug therapy. 221 people answered questions about treatment, 11 (5%) of them did not take any drug therapy (absolutely non-adherent).

On average, 29 months (2.5 years) after the initial survey, a repeat survey of completely non-adherent patients or their relatives was carried out, information was collected on the vital status of these patients, repeated cardiovascular events and on the use of recommended drug therapy, about visiting a health facility.

Results. When comparing the clinical and demographic characteristics of patients who were adherent and completely non-adherent to the prescribed therapy, no significant differences were noted. By the time of the repeat survey, 4 patients from among those who were completely non-adherent had died, 2 had suffered ACS. Of the 6 patients who survived, at the time of re-contact, 2 had not started taking medications, explaining that they were feeling well, 2 had resumed taking medications in full, 2 – partially, contact with 1 patient was lost.

Conclusion. A certain proportion of patients who have suffered AMI/UA completely refuse the prescribed treatment, mainly because they feel well. The likelihood of death and recurrent cardiovascular events in such patients is extremely high.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, registry, refusal of prescribed therapy, adherence to drug therapy.

For citation: Martsevich S. Yu., Zolotareva N. P., Zagrebelnyy A. V., Kutishenko N. P., Lukina Yu. V., Ginzburg M. L., Drapkina O. M. Refusal of prescribed drug therapy (absolute non-adherence) after acute myocardial infarction/unstable angina: data from prospective observation in the LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):572-578. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2988. EDN QVNHXA

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

Received/Поступила: 10.11.2023

Review received/Рецензия получена: 23.11.2023

Accepted/Принята в печать: 22.12.2023

Введение

Приверженность больных к назначенной лекарственной терапии является одним из важнейших условий улучшения исходов заболевания, особенно в тех случаях, когда само заболевание имеет неблагоприятный прогноз. К таким заболеваниям можно в полной мере отнести ишемическую болезнь сердца (ИБС) и перенесенный инфаркт миокарда (ИМ).

Данные доказательной медицины достаточно четко определяют круг лекарственных препаратов, применение которых способно снизить риски неблагоприятных исходов заболевания, в том числе и смерти.

В предыдущей статье [1] мы проанализировали больных, выживших после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) в регистре ЛИС-3 и выяснили, что 5% пациентов вообще отказались от приема лекарственных препаратов. В данной публикации мы попытались подробнее охарактеризовать эту группу абсолютно неприверженных больных, выяснить мотивы такого решения, а также по возможности отследить отдаленные исходы заболевания.

Цель исследования – в рамках регистра ОКС ЛИС-3 оценить феномен полного отказа от лечения (абсолютной неприверженности) после выписки из стационара больных, с диагнозом острый инфаркт миокарда (ОИМ)/нестабильная стенокардия (НС): изучить характеристики абсолютно неприверженных больных и исходы заболевания через 2,5 года после первого контакта.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках регистра ЛИС-3, протокол которого подробно описывал-

ся ранее [2], исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ", каждый больной давал информированное согласие. В данную часть исследования были включены больные, выжившие после острого коронарного синдрома (ОКС) и выписанные из стационара за первые 9 мес. 2014 г. (104 человека) и больные, выжившие после ОКС и выписанные из стационара за первые 9 мес. 2018 г. (223 чел). Поскольку больные, выписанные в 2014 и 2018 гг., не различались между собой по демографическим и клиническим характеристикам (тяжести состояния, наличия коморбидных состояний и пр.) [3], они были впоследствии объединены в одну группу из 327 человек. Всем больным при выписке давали стандартные рекомендации по лекарственной терапии, в целом соответствовавшие клиническим рекомендациям, действовавшим на момент проведения исследования.

В среднем через 3 года после выписки (медиана, Ме 2.4 [2,1; 4,1] года) выяснялся жизненный статус больных, проводилась попытка установления контакта по телефону с больным или его родственниками, а также интервью с выжившими больными. За период после выписки умерли 59 больных (18%), жизненный статус 13% больных остался неизвестным. Таким образом, у 226 больных была проведена попытка провести опрос, в том числе касающийся приверженности к назначенной терапии

Пять больных отказались отвечать на заданные вопросы, таким образом, всего был опрошен 221 человек.

Как отмечалось выше, 11 (5%) человек вообще отказались от назначенного им лечения, т.е. являлись абсолютно неприверженными. У каждого из этих 11 больных с помощью прямого опроса пытались выяснить причину отказа от назначенного лечения. Больному давалась рекомендация по возобновлению назначенной лечащим врачом терапии.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика двух групп больных, принимавших лекарственную терапию и полностью отказавшихся от ее приема на момент опроса

Признак	Не принимают лекарственную терапию (n=11)	Принимают лекарственную терапию (n=210)	p
Гендерно-возрастные показатели			
Возраст, М±SD	61,2±7,7	60,6±12,0	0,866
Пол, n (%)	Мужской	9 (81,8)	0,243
	Женский	2 (18,2)	
Социально-демографические показатели и факторы риска в анамнезе			
Работает, n (%)	3 (27,3)	90 (42,9)	0,660
Курение, n (%)	3 (27,3)	65 (31,0)	0,980
Низкая физическая активность, n (%)	6 (54,5)	81 (38,6)	0,689
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	2 (18,2)	22 (10,5)	0,015
АГ, n (%)	6 (54,5)	148 (70,5)	0,470
Сахарный диабет, n (%)	0 (0)	30 (14,3)	0,268
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе			
ИБС, n (%)	1 (9,1)	54 (25,7)	0,097
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (9,1)	31 (14,8)	0,823
ОНМК, n (%)	0 (0)	8 (3,8)	0,729
Фибрилляция предсердий, n (%)	0 (0)	9 (4,3)	0,700
Сопутствующие заболевания в анамнезе			
Заболевания почек, n (%)	0 (0)	5 (2,4)	0,045
Анемия, n (%)	0 (0)	3 (1,4)	0,891
Хронические заболевания легких, n (%)	1 (9,1)	9 (4,3)	0,668
Язвенная болезнь, n (%)	1 (9,1)	7 (3,3)	0,548
Осложнения в остром периоде ОИМ и НС, n (%)	4 (36,4)	39 (18,6)	0,348
КАГ и ЧКВ, n (%)	8 (72,7)	141 (67,1)	0,406
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КАГ – коронароангиография, НС – нестабильная стенокардия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство			

В среднем через 29 месяцев (Ме 37 [14; 39] мес.) после установления первичного контакта с этими 11 больными попытались установить повторный контакт, при котором фиксировали жизненный статус больного, неблагоприятные события, произошедшие со времени первого контакта, а также собирали информацию о приеме больным рекомендованной ранее терапии.

Для статистической обработки использовались методы описательной статистики. Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего в случае нормального распределения непрерывных величин или медианы и интерквартильного размаха в случаях, когда распределение отличается от нормального. Для качественных параметров указываются доли (в процентах) от общего числа наблюдений. Различия по количественным признакам для сравнения средних значений были оценены с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок, по качественным – с помощью критерия χ^2 Пирсона или, при необходимости, с помощью точного теста Фишера. Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение SPSS 23.0.

Результаты

В табл. 1 приведены сравнительные клинико-демографические характеристики приверженных и абсолютно неприверженных к назначенной терапии больных. Значимых различий по полу, возрасту, тяжести течения ИБС между ними выявлено не было.

В табл. 2 более подробно приведены данные о течении референсного ОКС и проведенных инвазивных вмешательствах в период госпитализации, данных о назначенной при выписке терапии, а также причинах абсолютной неприверженности 11 больных, полностью отказавшихся от лечения на момент первого опроса.

К моменту первого контакта из выживших к этому времени от назначенной терапии полностью отказались 11 больных. Двое из них за период, прошедший после референсного ОКС, уже перенесли повторные сердечно-сосудистые события в виде ОКС, при котором было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); у одного из больных при этом возник ОИМ. Тем не менее, ни один из этих больных так и не стал после этого принимать реко-

Таблица 2. Данные об 11 больных, полностью отказавшихся от назначенной терапии на момент проведения первого опроса

Ф.И.О., год рожд.	Год госпитализации	Пол	Диагноз при выписке	КАГ в стационаре	Осложнения ОИМ и ИС	Тромболизис в стационаре	ЧКВ	Терапия, рекомендованная при выписке	Дата первичного контакта	Конечные точки перед первичным контактом	Прием лекарственной терапии после выписки	Причина отказа от приема лекарственных препаратов	Дата повторного контакта	Конечные точки перед повторным контактом	Прием лекарственной терапии по данным повторного контакта	Причина полного отказа от терапии
И-в 1959	2018	М	ОИМ (Q-ИМ)	Да	Да	Нет	Да	ДАТ, Б-АБ, иАПФ, статин	05.2020	Нет	Нет	Хорошее самочувствие	08.2023	Нет	Нет	Хорошее самочувствие
К-а 1952	2018	Ж	ИС	Да	Нет	Нет	Да	АСК, Б-АБ, иАПФ, статин	06.2020	Нет	Нет	Нет данных	10.2023	Нет	АСК, Б-АБ, иАПФ, статин	- м
П-в 1953	2014	М	ОИМ (Q-ИМ)	Нет	Да	Да	Нет	Б-АБ, иАПФ, статин, АК	07.2019	Нет	Нет	-	08.2023	Нет	Да. Аспирин, статин	-
К-в 1951	2018	М	ОИМ (Q-ИМ)	Да	Да	Нет	Да	Тикагрелор, Б-АБ, иАПФ, статин, АК	06.2020	Нет	Нет	-	08.2023	Повторные госпитализации по поводу ССЗ	Да статин, АСК, нитрат, И-GLT2, Б-АБ, АК, АА	-
Ш-о 1970	2014	М	ОИМ (Q-ИМ)	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б-АБ, иАПФ, АА	06.2020	Нет	Нет	Хорошее самочувствие	2022	Смерть от ИМ 2022г	Нет	Хорошее самочувствие
К-ь 1954	2014	М	ОИМ (Q-ИМ)	Нет	Да	Нет	Нет	ДАТ, Б-АБ, статин	07.2020	Нет	Нет	Хорошее самочувствие	08.2023	Нет	Нет	Хорошее самочувствие
Х-в 1947	2014	М	ИС	Нет	Нет	Нет	Нет	ДАТ, Б-АБ, АРА II, статин	09.2020	Да (госпитализация по поводу ССЗ, ЧКВ)	Нет	Дороговизна и постоянной сменой терапии врачом в ЛПУ.	07.2022	Госпитализация по поводу ССЗ, (ЧКВ, АКШ)	Да Аспирин	Дороговизна и постоянной сменой терапии врачом в ЛПУ.
Т-й 1951	2018	М	ОИМ (Q-ИМ)	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б-АБ, иАПФ, статин	06.2020	Нет	Нет	Неверие в получение качественной медицинской помощи	08.2021	06.21 Повторный ИМ, ЧКВ Смерть 08.2021	Не принимал	Неверие в получение качественной медицинской помощи
У-а 1943	2018	Ж	ИС	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б-АБ, иАПФ, статин	07.2020	нет	Нет	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
В-в 1969	2018	М	ОИМ (Q-ИМ)	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б-АБ, иАПФ, статин	07.2020	Нет	Нет	Нет данных	08.2021	Смерть 08.21 (сердечно-сосудистая смерть)	Нет данных	Нет данных
Т-в 1957	2018	М	ОИМ (Q-ИМ)	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б-АБ, иАПФ, статин	11.2020	Да (ОИМ, госпитализация по поводу ССЗ, ЧКВ)	Нет	Хорошее самочувствие	06.2021	Смерть 30.06.21	Нет данных	Нет данных

АА – антагонисты альдостерона, АК – антикоагулянты, АСК – ацетилсалициловая кислота, ДАТ – двойная антиагрегантная терапия, Б-АБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИМ – инфаркт миокарда

мендованные лекарственные препараты. К моменту второго контакта 4 больных умерли (более трети из тех, кто отказался от назначенной терапии), у 2 больных за это время развился повторный ОКС, у 1 из них при этом было выполнено аорто-коронарное шунтирование.

Из оставшихся в живых 6 больных к моменту повторного контакта 2 — так и не начали прием лекарств, объясняя это хорошим самочувствием, 2 — возобновили прием лекарств в полном объеме, 2 — в частичном объеме. Контакт с 1 больным был утерян, жизненный статус его установить не удалось, соответственно данные о его лечении отсутствовали.

Представляем описание клинического наблюдения одного из 11 больных, отказавшихся от приема терапии. Пациент Ш. И., 1970 г.р., 7 мая 2018 г. перенес ОИМ с формированием зубца Q, проходил лечение по этому поводу в Люберецкой областной больнице. Пациент женат, образование высшее, работает, не курит. До референсного ОИМ считал себя здоровым, в поликлинику не обращался, лекарственные препараты не принимал. Артериальное давление не повышалось. Данные о неблагоприятной наследственности не известны. Сопутствующих заболеваний не было. В стационаре была выполнена коронароангиография (КАГ), проведено ЧКВ инфаркт-зависимой коронарной артерии. При выписке был рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки и клопидогрел 75 мг в сутки), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (периндоприла аргинат 2,5 мг), β -блокатор (бисопролол 2,5 мг), антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон 25 мг). По данным опроса, который проводился в рамках первичного телефонного контакта в июне 2020 г. выяснено, что пациент не посещает лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ), никакие лекарства не принимает по причине хорошего самочувствия. Пациенту было рекомендовано посетить ЛПУ и возобновить прием назначенной терапии. В июле 2023 г. при повторном контакте получена информация от дочери, что пациент ЛПУ не посещал, лекарства не принимал по причине хорошего самочувствия и умер год назад от повторного инфаркта миокарда.

Обсуждение

Проведенное исследование не является простым описанием набора случаев (case series), так как представляет данные о подгруппе, выделенной из всей когорты больных, выписавшихся их стационара после перенесенного ОКС за определенный период времени. Оказалось, что на момент опроса, проведенного в среднем через 3 года после выписки из стационара, 11 из 226 больных полностью отказа-

лись от назначенной им при выписке терапии (возможно, этих больных было больше, так как 59 к моменту опроса уже умерли).

В части случаев причиной отказа от лечения служило хорошее самочувствие больных, при этом не известно, пытались ли лечащие врачи убедить больных в необходимости лекарственной терапии. Попытка исследователя убедить больных начать лекарственную терапию во время первого контакта с ними также не всегда была успешной.

Из полностью отказавшихся от лечения умерло более трети (возможно, больше, так как судьба одного больного осталось неизвестной). Это очень высокая доля летальных исходов, хотя из-за малочисленности группы статистически значимые различия не могут быть получены. Тем не менее, есть все основания предполагать, что отказ от назначенной терапии может привести к тяжелым последствиям.

Хорошо известно, что значительная часть больных не полностью выполняет врачебные рекомендации, т.е. не привержены к назначенной врачом терапии [4]. Существуют многочисленные опросники, которые позволяют выявлять различную степень неприверженности больных к назначенному лечению [5, 6]. Эти опросники использовались в самых разных исследованиях. В большинстве таких исследований было выявлено, что значительная часть больных в той или иной степени нарушает врачебные рекомендации по приему препаратов, однако случаи полного отказа от назначенной терапии в кардиологии практически не встречаются [7]. Кроме того, не любой опросник способен документировать полный отказ больного от назначенного лечения. По-видимому, прямой врачебный опрос более удобен для этой цели.

Проблема полного отказа больных от назначенного лечения, обсуждается в психиатрии, онкологии, хирургии и некоторых других областях медицины [8-13]. Как правило, для определения этого состояния используется термин "отказ от лечения" (treatment refusal) [14, 15]. В области кардиологии подобных исследований в при поиске литературы найти не удалось, этот вопрос практически не обсуждается на страницах кардиологических журналов.

Оценивая клинико-демографические характеристики отказавшихся от лечения больных, нам не удалось выявить каких-либо специфических особенностей этой подгруппы. Среди причин полного отказа больных от лечения (или от каких-то его видов) указываются религиозные убеждения, недостаточная информированность пациентов о своем заболевании и необходимости его лечения, когнитивные нарушения, неприверженность специфическим диетам, тяжелое финансовое бремя лечения и др. [16]. Отказ от лечения онкологических больных выделяется в отдельную группу, где наиболее частыми причинами

такого решения пациентов являются тяжелые побочные эффекты химиотерапии, значительное снижение качества жизни при таком лечении, желание контролировать процесс умирания. Исследователи отмечают, что в ряде случаев подобные причины актуальны и для пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца и легких [16].

Близким к понятию полного отказа от лечения является термин "первичная неприверженность", характеризующий отказ больного начать прием рекомендованной терапии. Показано, что первично неприверженными являются 5-7% больных, что совпадает с количеством больных [17], отказавшихся от приема лекарств в нашем исследовании. Наиболее частыми причинами первичной неприверженности, которые указали сами пациенты, были опасение нежелательных явлений терапии и высокая стоимость лечения. Среди предикторов повышенного риска отказа пациента от лечения, были отмечены пожилой возраст больных, наличие деменции, алкогольной зависимости, плохая информированность пациентов о своем заболевании и необходимости терапии [18].

Принимая во внимание часто намеренный характер описанного нарушения приверженности, очевидно, что практическим врачам нужно уделять значительно больше внимания информированию и созданию стойкой мотивации у больного на необходимость приема рекомендованных лекарственных препаратов, что вполне можно сделать во время диспансерного наблюдения, на котором должны находиться все пациенты, перенесшие ОИМ/НС [19].

Ограничения исследования

Численность группы абсолютно неприверженных оказалась небольшой, поэтому сделать статистически значимые выводы о влиянии абсолютной неприверженности на показатели смертности не представилось возможным. Для этого необходимо обследовать значительно большее количество больных (возможно, в рамках этого же регистра).

Заключение

По данным регистра ЛИС-3 около 5% больных после перенесенного ОИМ/НС полностью отказываются от назначенного им в стационаре лечения. Частота повторных смертельных и несмертельных событий в этой подгруппе оказалась очень высокой. И хотя небольшой объем выборки не позволяет сделать подтвержденные статистическими методами выводы, есть все основания полагать, что отказ от назначенной терапии после перенесенного ОИМ/НС прогностически крайне неблагоприятен.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, Москва, Россия.

Funding. The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

References / Литература

- Zolotareva NP, Zagrebely AV, Ginzburg ML, et al. Adherence to Visits to Medical Institutions and Quality of Therapy after Acute Coronary Syndrome (according to the LIS Registry 3). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(6):684-691 (In Russ.) [Золотарева Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., и др. Приверженность посещению лечебных учреждений и качество терапии после перенесенного острого коронарного синдрома (по данным регистра ЛИС 3). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(6):684-691]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-12-07.
- Martsevich SY, Zolotareva NP, Zagrebely AV, et al. Changes in Long-term Mortality in Patients with Myocardial Infarction History According to the LIS Luberskiy registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):176-182 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., и др. Динамика показателей отдаленной смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда по данным люберецкого регистра ЛИС. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(2):176-182]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-05.
- Martsevich SY, Zagrebely AV, Zolotareva NP, et al. LIS-3 Acute Coronary Syndrome Registry: Changes in Clinical and Demographic Characteristics and Tactics of Prehospital and Hospital Treatment of Surviving Patients After Acute Coronary Syndrome Over a 4-Year Period. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):266-72 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: динамика клинико-демографических характеристик и тактика догоспитального и госпитального лечения выживших пациентов, перенесших острый коронарный синдром, за 4-летний период. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(2):266-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-15.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2003:5-169.
- Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2562 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2562]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2562.
- Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, et al. Medication adherence in patients with cardiovascular disease: current view of the problem. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:66-80 (In Russ) [Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкрбнева И.И., и др. Приверженность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса. *Качественная клиническая практика*. 2019;4:66-80]. DOI:10.1016/2588-0519-2019-4-66-80.
- Fernandez-Lazaro CI, García-González JM, et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20:132. DOI:10.1186/s12875-019-1019-3.
- Adams SF, Mahowald MB, Gallagher J. Refusal of treatment during pregnancy. *Clin Perinatol*. 2003;30(1):127-40. DOI:10.1016/s0095-5108(02)00082-9.
- Appelbaum P, Roth L. Patients Who Refuse Treatment in Medical Hospitals. *JAMA*. 1983;250:1296-1301.
- Hu X, Ye H, Yan W, et al. Factors Associated With Patient's Refusal of Recommended Cancer Surgery: Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results. *Front Public Health*. 2022;9:785602. DOI:10.3389/fpubh.2021.785602.
- Chang NT, Chang YH, Huang YT, et al. Factors Associated with Refusal or Discontinuation of Treatment in Patients with Bladder Cancer: A Cohort Population-Based Study in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):618. DOI:10.3390/ijerph18020618.
- Swift JK, Greenberg RP, Tompkins KA, et al. Treatment refusal and premature termination in psychotherapy, pharmacotherapy, and their combination: A meta-analysis of head-to-head comparisons. *Psychotherapy (Chic)*. 2017;54(1):47-57. DOI:10.1037/ps0000104.

13. Frenkel M. Refusing Treatment. *Oncologist*. 2013;18:634-636. DOI:10.1634/theoncologist.2012-0436
14. Humphreys RA, Lepper R, Nicholson TR. When and how to treat patients who refuse treatment. *BMJ*. 2014;348:g2043. DOI:10.1136/bmj.g2043. Erratum in: *BMJ*. 2014;348:g3501.
15. Lapin IP. The patient's personality as a system of relationships and drug refusal. *Biomedicine*. 2010;(3):84-86 (In Russ) [Лапин И.П. Личность пациента как система отношений и отказ от лекарств. *Биомедицина*. 2010;(3):84-86].
16. Haskins DR, Wick JY. Medication Refusal: Resident Rights, Administration Dilemma. *Consult Pharm*. 2017;32(12):728-736. DOI:10.4140/TCP.n.2017.728.
17. Martsevich S, Lukina Y, Kutishenko N. Primary Non-adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants: The Results of a Prospective Observational Study "ANTEY". *Open Cardiovas Med J*. 2021;15:56-61. DOI:10.2174/1874192402115010056.
18. Rodriguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, et al. Nonadherence to Oral Anti-coagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Data from a Population-Based Cohort. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(5):440-448. DOI:10.18553/jmcp.2018.24.5.440.
19. Lukina IuV, Kutishenko NP, Martsevich Slu, et al. Methodological recommendations: "Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations". *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3):2042-2060 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций. Методические рекомендации. *Профилактическая медицина*. 2020; 23(3):2042-2060]. DOI:10.17116/profmed20202303242.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Y. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Золотарева Надежда Петровна [Nadezda P. Zolotareva]

eLibrary SPIN 4112-5341, ORCID 0000-0003-3059-2345

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelnyy]

eLibrary SPIN 8150-1044, ORCID 0000-0003-1493-4544

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099

Гинзбург Моисей Львович [Moisey L. Ginzburg]

eLibrary SPIN 5828-6944, ORCID 0000-0001-7359-5015

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дистантный инфаркт миокарда: клинический случай

Переверзева К. Г.^{1*}, Антоненко А. О.², Тишкина И. Е.³, Аллахвердиева Г. Н.¹, Самдина В. Р.¹, Хаирбекова К. Н.¹, Якушин С. С.¹

¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань, Россия

²Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Рязань, Москва

³Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

В настоящее время регистрируется все больше случаев дистантного инфаркта миокарда. Данное патологическое состояние возникает из-за острого нарушения кровоснабжения зоны миокарда, которое обеспечивалось артерией-донором, чей бассейн кровоснабжения анатомически напрямую не связан с пораженным участком. Случаи дистантного инфаркта миокарда спорадичны, из-за этого возникают трудности в выборе правильной тактики ведения пациента. При проведении чрескожного коронарного вмешательства возможно выполнить реканализацию артерии с хронической окклюзией, которая анатомически кровоснабжает пораженную стенку, и/или провести стентирование артерии-донора, которая за счет коллатералей питает зону инфаркта. В статье приводится клинический случай развития не-Q-инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка, развившегося у пациента с 90% стенозом в проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), хронической окклюзией среднего сегмента ПМЖА, и 80% стенозом в проксимальном сегменте правой коронарной артерии. Прямое стентирование правой коронарной артерии привело к значительному увеличению интенсивности контрастирования межсистемных коллатералей от задней межжелудочковой ветви к ПМЖА, что сопровождалось улучшением клинической симптоматики, имеющейся у пациента и отсутствию ангинозного болевого синдрома на протяжении всего периода нахождения пациента в стационаре.

Ключевые слова: дистантный инфаркт миокарда, стентирование, хроническая окклюзия коронарной артерии, артерия-донор, реваскуляризация миокарда, инфаркт-связанная коронарная артерия.



Для цитирования: Переверзева К. Г., Антоненко А. О., Тишкина И. Е., Аллахвердиева Г. Н., Самдина В. Р., Хаирбекова К. Н., Якушин С. С. Дистантный инфаркт миокарда: клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):579-585. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2989. EDN JEZPMF

Distant myocardial infarction: a case report

Pereverzeva K. G.^{1*}, Antonenko A. O.², Tishkina I. E.³, Allakhverdieva G. N.¹, Samdina V. R.¹, Khairbekova K. N.¹, Yakushin S. S.¹

¹Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

²City Clinical Hospital of Emergency Care, Ryazan, Moscow

³Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russia

Currently, more and more cases of distant myocardial infarction are being registered. This pathological condition occurs due to an acute decrease in myocardial blood supply, which was provided by a donor artery, which blood supply system is anatomically not directly connected to the affected area. Cases of distant myocardial infarction are sporadic. Therefore, there are difficulties in choosing the right management strategy. During percutaneous coronary intervention, it is possible to perform recanalization of an artery with chronic occlusion, which anatomically supplies blood to the affected wall, and/or donor artery stenting, which supplies the infarction zone due to collaterals. The article presents a case of non-Q wave myocardial infarction of left ventricular anterior wall, which developed in a patient with 90% stenosis in the proximal left anterior descending (LAD) artery, chronic occlusion of the middle LAD segment, and 80% stenosis in the proximal right coronary artery. Direct stenting of the right coronary artery led to a significant increase in the contrast intensity in intersystem collaterals from the posterior interventricular artery to LAD artery. This was accompanied by an improvement in the clinical symptoms and a complete absence of angina throughout the patient's hospital stay.

Keywords: distant myocardial infarction, stenting, chronic coronary occlusion, donor artery, myocardial revascularization, infarction-related coronary artery.

For citation: Pereverzeva K. G., Antonenko A. O., Tishkina I. E., Allakhverdieva G. N., Samdina V. R., Khairbekova K. N., Yakushin S. S. Distant myocardial infarction: a case report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):579-585. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2989. EDN JEZPMF

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

Received/Поступила: 16.11.2023

Review received/Рецензия получена: 21.11.2023

Accepted/Принята в печать: 12.12.2023

Введение

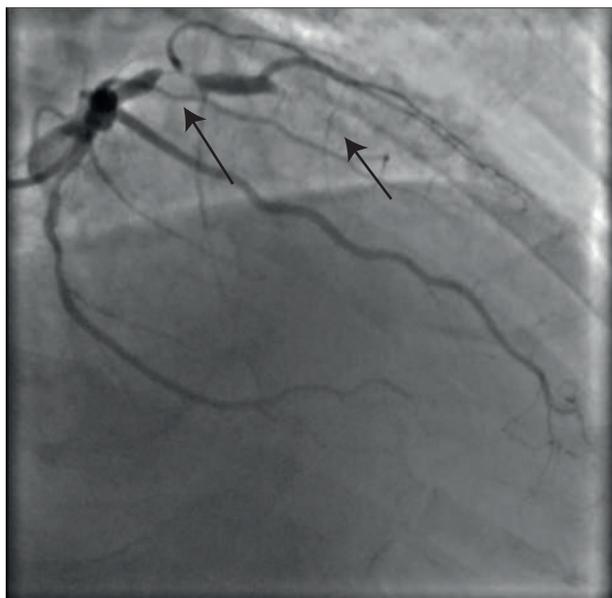
Современные клинические рекомендации "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ)" 2020 г. [1] и "Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы" (ОКСбпST) 2020 г. [2] у пациентов с кардиогенным шоком при реваскуляризации миокарда предписывают ограничиться стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) и воздержаться от одномоментных многососудистых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Таким образом, для пациентов с кардиогенным шоком правильный выбор ИСКА становится определяющим их прогноз. В большинстве случаев этот выбор несложен: зная коронарную анатомию пациента и имея перед собой его ЭКГ, возможно быстро и правильно определить ИСКА и принять решение о вмешательстве. Вместе с тем у отдельных пациентов выбор ИСКА затруднен. Это происходит в тех случаях, когда у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) при коронароангиографии (КАГ) выявляют хроническую окклюзию той коронарной артерии (КА), которая анатомически кровоснабжает ту зону миокарда, в отведениях от которой регистрируются изменения на ЭКГ, в сочетании с острой окклюзией или субтотальным стенозом другой КА, анатомически напрямую не кровоснабжающей пораженную стенку ЛЖ. Например, при хронической окклюзии передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в сочетании с острой окклюзией или субтотальным стенозом правой коронарной

артерии (ПКА) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ наблюдают изменения по передней стенке левого желудочка (ЛЖ), т.е. в I, aVL, V1-V6 отведениях. Причина такого несоответствия локализации ЭКГ изменений и поражения КА состоит в том, что изначально для поддержания жизнеспособности миокарда в зоне хронической окклюзии ПМЖА развиваются коллатерали из артерии-донора (в данном примере – ПКА). С течением времени кровоснабжение из бассейна "альтернативной" артерии может нарушиться, что приведет к ОКС. При этом по ЭКГ улавливают ишемию той стенки миокарда ЛЖ, за чье кровоснабжение ответственна КА с хронической окклюзией. Данное патологическое состояние в литературе описано по-разному – в работе С. Д. Климовского и соавт. [3] оно названо "дистантным инфарктом миокарда", в работе S. Funabashi и соавт. [4] – "инфарктом на расстоянии" (infarction at a distance).

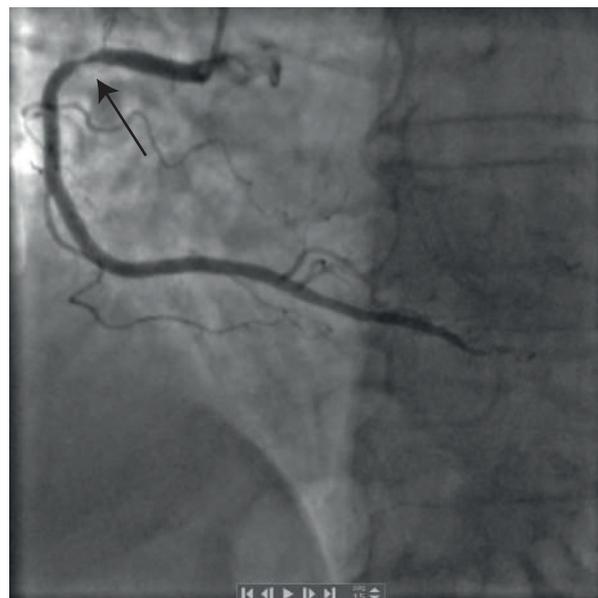
В обеих работах акцентируется внимание на том, что при проведении ЧКВ таким пациентам важно правильно определить ИСКА, так как от этого зависит динамика дальнейшего состояния пациента и прогноз заболевания. Как показывает клиническая практика, очень часто предпринимаются попытки реканализации КА с хронической окклюзией, которые не приводят к успеху [3, 4]. Вместе с тем при успешном стентировании артерии-донора происходит клиническая стабилизация состояния пациента, ликвидация ишемии пораженного участка миокарда и ангинозного статуса, улучшается ЭКГ-картина (например, происходит регресс подъема сегмента ST) [3].



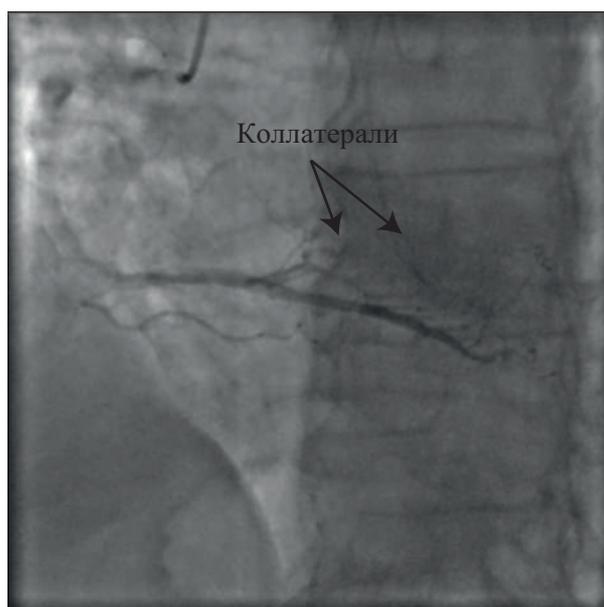
Рисунок 1. ЭКГ перед проведением КАГ: изменения по передней стенке ЛЖ в виде депрессии сегмента ST в V3-V5, двух-фазного зубца T в V1-V2, инверсии зубца T в aVL, V3, V4 отведениях



А — стеноз ПМЖА в проксимальном сегменте 90%,
в среднем сегменте окклюзия



Б — стеноз в проксимальном отделе ПКА 80%



В — коллатерали от ЗМЖВ к ПМЖА до стентирования ПКА

ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия

Рисунок 2. Результаты КАГ

В данной статье рассматривается клинический случай развития дистантного инфаркта миокарда у пациента с ОКСбпСТ ЭКГ, при котором своевременное стентирование артерии-донора и восстановления адекватного кровотока по ней привели к ограничению зоны некроза и отсутствию рецидивов ангинозной боли.

Описание клинического случая

Пациент Н., 76 лет, поступил 26.01.2023 в 09:45 в государственное бюджетное учреждение Рязанской области "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи" г. Рязань. В анамнезе: гипертоническая болезнь, постинфарктный кардио-

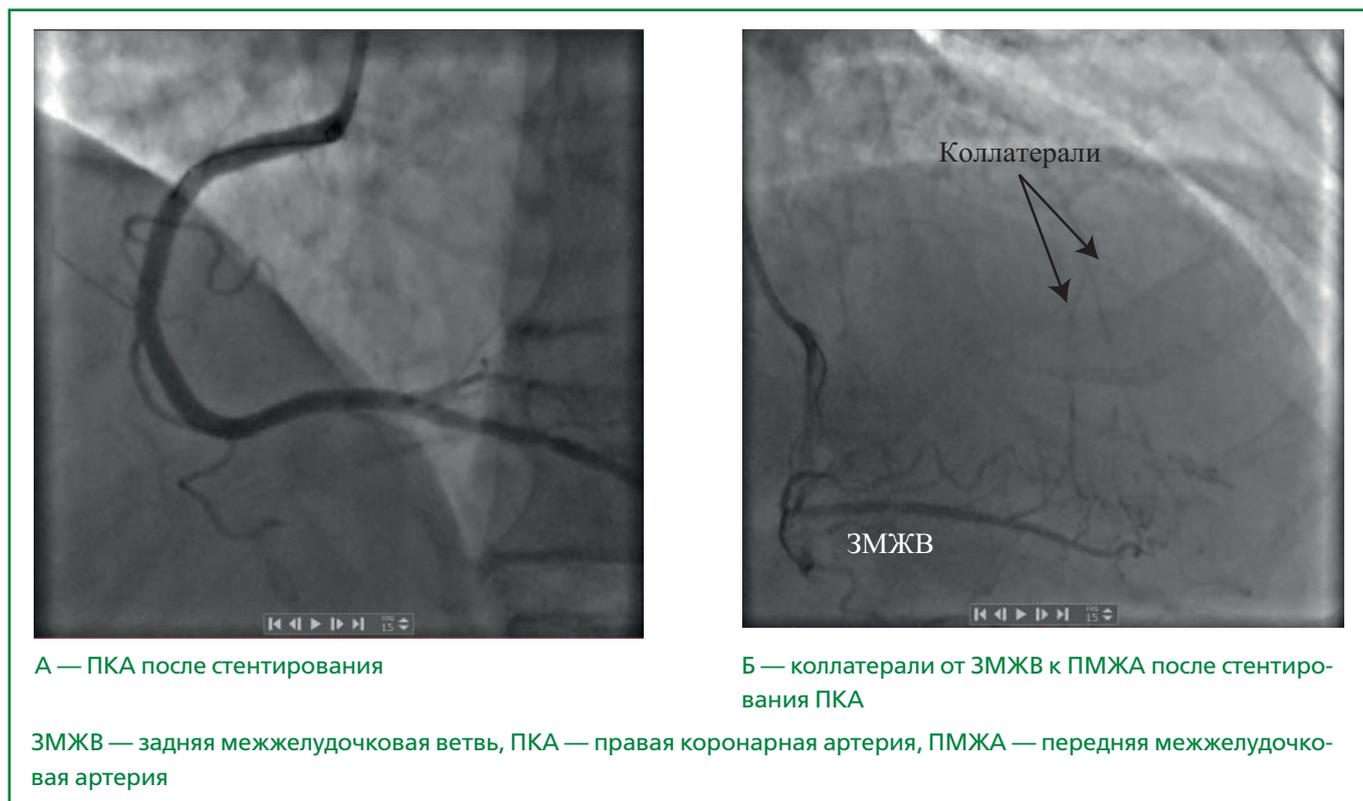


Рисунок 3. Результаты стентирования ПКА

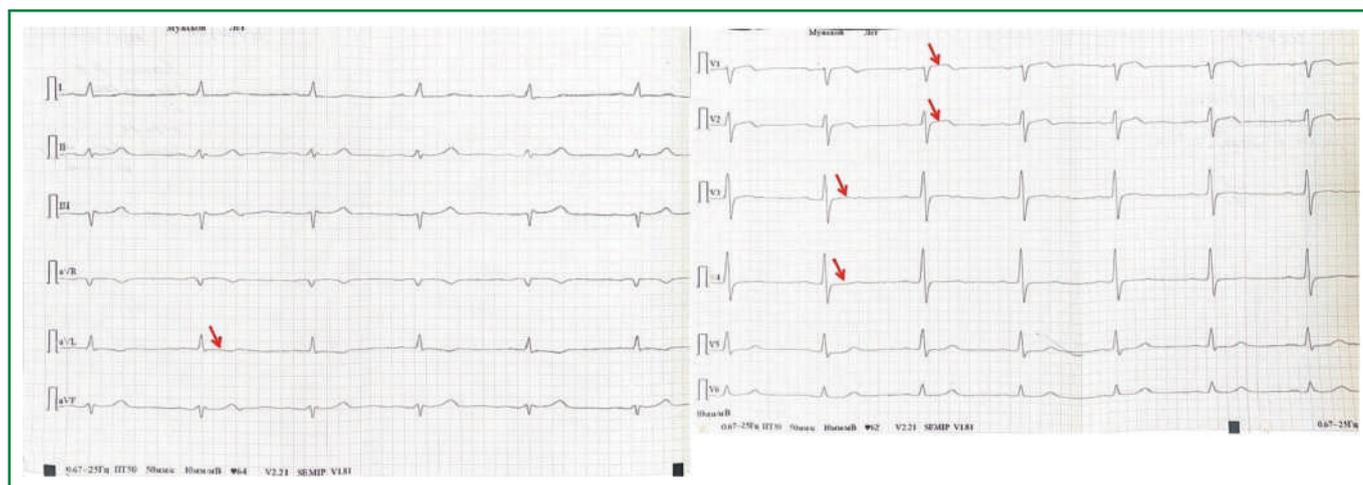


Рисунок 4. ЭКГ через 30 мин после проведения КАГ: подъем сегмента ST в V1, V2 отведениях, не достигающий диагностической значимости; в aVL, V3, V4 сегмент ST на изолинии, сглаженные зубцы T

склероз (неизвестной давности), острое нарушение мозгового кровообращения (неизвестной давности), язвенная болезнь желудка в ремиссии. В связи с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями регулярно принимает лекарственную терапию, но названия принимаемых препаратов уточнить не может. Настоящее ухудшение возникло 1,5 месяца назад, когда стали появляться дискомфорт за грудиной и одышка при незначительной физической нагрузке.

Подобные приступы купировались приемом пентаэритритила тетранитрата (эринита) в течение 2-3 минут. Наблюдался в поликлинике по месту жительства. Утром 25.01.2023 был эпизод наиболее сильной ангинозной боли, не купирующейся приемом эринита длительностью более 30 минут. 26.01.2023 рецидив ангинозной боли, также полностью не купирующейся приемом эринита. Самостоятельно обратился в приемный покой с жалобами на дискомфорт за груди-

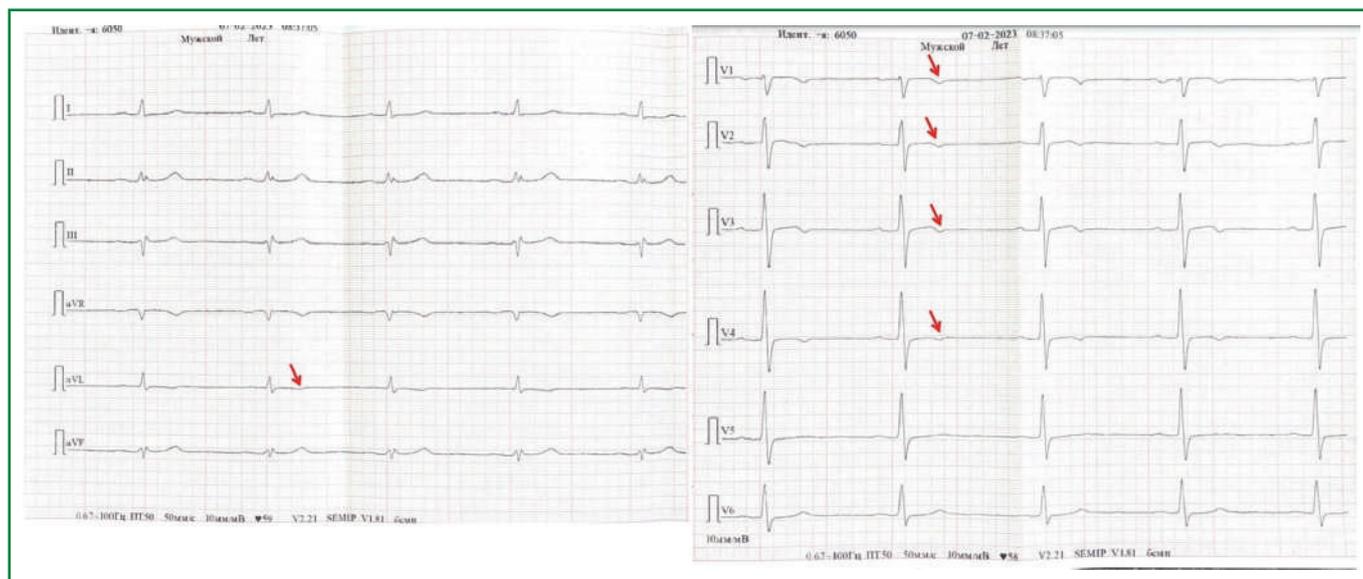


Рисунок 5. ЭКГ перед выпиской пациента: инвертированные и двухфазные зубцы Т в aVL, V1-V4 отведениях. Сегмент ST на изолинии

ной, одышку, чувство нехватки воздуха, общую слабость. Госпитализирован в палату интенсивной терапии кардиологического отделения. Количество баллов по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) – 170 баллов.

При поступлении: состояние тяжелое. Сознание ясное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 19/мин. Тоны ослаблены, ритм правильный. Артериальное давление (АД) = 130/75 мм рт.ст., частота сердечных сокращений = 78 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет. Индекс массы тела = 31,1 кг/м².

Предварительный диагноз: ОКСбпСТ ЭКГ от 25.01.2023. Постинфарктный кардиосклероз (неизвестной давности). Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4 (очень высокий). Контролируемая артериальная гипертензия. Ожирение I степени. Хроническая сердечная недостаточность 2 А стадии, функциональный класс III. Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (неизвестной давности). Язвенная болезнь желудка, фаза ремиссии.

26.01.2023 и 27.01.2023 пациенту были проведены качественные тропониновые тесты, результаты которых – положительные, и определены уровни МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), которые составили 19,4 Ед/л, и 23,0 Е/л, соответственно. Уровень креатинина при поступлении – 110 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) = 56 мл/мин/1,73 м², общего холестерина – 5,77 ммоль/л, триглицеридов – 1,82 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности – 0,61 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – 4,16 ммоль/л. Остальные биохимические анализы без особенностей.

26.01.2023 и 27.01.2023 были зарегистрированы ЭКГ, на которых – синусовый ритм, замедление внутрижелудочковой проводимости, изменения по передней стенке ЛЖ в виде депрессии сегмента ST в V3-V5, двухфазного зубца Т в V1-V2, инверсии зубца Т в aVL, V3, V4 отведениях (рис. 1).

27.01.2023 пациенту выполнено эхокардиографическое исследование, при котором выявлены гипокинез ниже-перегородочной стенки в базальном и среднем сегментах и снижение систолической функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ по Тейхольцу = 48%), а также – дилатация левого предсердия, ЛЖ; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ; диастолическая дисфункция 1 типа; умеренные стеноз и недостаточность аортального клапана (1 степени), недостаточность митрального клапана (2 степени), недостаточность трикуспидального клапана (1-2 степени).

27.01.2023 в 12:30 пациент направлен на КАГ с намерением выполнить ЧКВ. При КАГ (27.01.2023): смешанный тип коронарного кровоснабжения. Ствол левой коронарной артерии с неровными контурами. ПМЖА: в проксимальном сегменте стеноз 90%, в среднем окклюзирована, постокклюзионные отделы заполняются по меж- и внутрисистемным коллатералям. Огибающая артерия: в среднем сегменте сужена до 70%. Ветвь тупого края 2 порядка в проксимальном сегменте сужена на 80%. Заднебоковая ветвь протяженно сужена в среднем сегменте до 70%. ПКА: в проксимальном сегменте сужена на 80%, далее с неровными контурами (рис. 2). После КАГ проводниковый катетер установлен в ствол левой коронарной артерии. Многочисленные попытки выполнить проводниковую реканализацию зоны окклюзии ПМЖА безуспешны. Далее проводниковый катетер установлен в устье ПКА. Проводник проведен в дис-

тальные отделы ПКА, выполнено прямое стентирование верхнего сегмента ПКА стентом 3,5-26 мм. На контрольной КАГ просвет ПКА в зоне стентирования восстановлен полностью, кровоток TIMI III (рис. 3). Прямое стентирование ПКА привело к значительному увеличению интенсивности контрастирования межсистемных коллатералей от задней межжелудочковой ветви к ПМЖА.

На ЭКГ, зарегистрированной после КАГ 27.01.2023: по сравнению с исходной подъем сегмента ST в V1, V2 отведениях, не достигающий диагностической значимости; в aVL, V3, V4 сегмент ST на изолинии (на предыдущей ЭКГ в этих отведениях регистрировалась депрессия сегмента ST), сглаженный зубец T (рис. 4).

Тропониновый тест 28.01.2023 г. – положительный, КФК-MB – 17 Ед/л.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Приступы стенокардии не рецидивировали.

На ЭКГ от 07.02.2023 перед выпиской: признаки не-Q-инфаркта передней стенки ЛЖ в виде инверсии и двухфазных зубцов T в aVL, V1-V4 отведениях. Сегмент ST на изолинии (рис. 5).

Выписан на 13-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Основной заключительный диагноз: Ишемическая болезнь сердца: не-Q-передний инфаркт миокарда от 25.01.2023. Постинфарктный кардиосклероз (неизвестной давности). Попытка реканализации ПМЖА. Прямое стентирование ПКА (27.01.2023). Недостаточность митрального клапана (регургитация 2 степени), трикуспидального клапана (регургитация 1-2 степени).

Амбулаторно 20.02.2023 пациенту выполнено контрольное эхокардиографическое исследование, при котором выявлена гипокинезия нижней половины межжелудочковой перегородки, фракция выброса ЛЖ по Тейхольцу = 50%, остальные анализируемые показатели – без клинически значимой динамики.

Обсуждение

О наличии анастомозов между КА известно давно [5]. При ишемической болезни сердца альтернативные источники обеспечивают кровоток от нормальному миокарда к поврежденному вследствие невозможности анатомического кровоснабжения. Однако стоит учесть, что не все пациенты имеют коллатерали, на формирование которых оказывают влияние индивидуальные особенности и скорость развития окклюзии КА. Более того, в ряде работ показано, что даже у пациентов с коллатеральными существенная часть миокарда, кровоснабжаемая окклюзированной КА, находится в состоянии ишемии, независимо от выраженности коллатерального кровотока [6-8]. Кроме того, артерия-донор также может быть подвержена атеросклеротическому процессу (как это происходит при

дистантном инфаркте миокарда) и такое поражение может оказаться для пациента фатальным [8], в связи с чем при наличии хронической коронарной окклюзии всегда нужно оценивать целесообразность ее реваскуляризации.

Несмотря на то, что "последние разработки в области технологии катетеров и проводников и повышение квалификации хирургов с антеградными и ретроградными подходами, а также методами эскалации проводника и/или диссекции/повторного входа привели к увеличению показателей успеха ЧКВ хронических коронарных окклюзий с низкой вероятностью осложнений" [9], в случае развития дистантного инфаркта миокарда реканализация хронической окклюзии (ad hoc ЧКВ), на наш взгляд, в большинстве случаев нецелесообразна и, особенно опасна у пациентов с кардиогенным шоком.

Восстановление просвета в такой артерии все еще остается сложной задачей, особенно при длительно существующих и протяженных окклюзиях, и должно быть проведено в плановом порядке у стабильного пациента при наличии специального оборудования опытным хирургом [3, 9, 10], имеющим достаточный запас времени для проведения ЧКВ. В условиях острой ишемии миокарда такого запаса времени нет, длительная процедура ЧКВ будет увеличивать время ишемии и ухудшать прогноз.

В демонстрируемом клиническом случае стентирование артерии-донора (ПКА) позволило минимизировать зону некроза, улучшить кровоснабжение пораженной области, быстро стабилизировать состояние пациента. Вместе с тем во время ЧКВ были осуществлены и многочисленные попытки реканализации ПМЖА, которые оказались безуспешны. В настоящее время полностью отказаться от них не представляется возможным и целесообразным. Однако число таких попыток должно быть ограничено и невозможность стентирования хронической окклюзии одной КА должна приводить не к окончанию вмешательства, а к изменению выбора целевой КА. С.Д. Климовский с соавт. описывают похожий на предлагаемый нами подход к реваскуляризации миокарда при дистантном ИМ [3]. Авторы пишут о том, что "следует отметить, что в течение последнего года, по мере обоснования концепции дистантного инфаркта миокарда, тактика эндоваскулярного вмешательства была трансформирована в сторону отказа от попыток восстановления кровотока по окклюзированной ПМЖА (применялись только на начальных этапах исследования) и приоритетной реваскуляризацией ПКА".

Заключение

Представленный в статье клинический случай демонстрирует важность правильной тактики ведения пациентов с дистантным инфарктом миокарда.

Ошибочная интерпретация данных КАГ при наличии хронической окклюзии может привести к неверной тактике – попытке реканализации данной артерии и отказу от стентирования артерии-донора. Верный выбор коронарной артерии, прежде всего стентиро-

вание артерии-донора, позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациента.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103 (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
2. Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449 (In Russ.) [Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449.
3. Klimovsky SD, Travin NO, Koledinsky AG. Distant myocardial infarction: determination of the term, features of diagnosis and endovascular recanalization of coronary arteries. Herald National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. 2018;13(1):42-48 (In Russ.) [Климовский С.Д., Травин Н.О., Колединский А.Г. Дистантный инфаркт миокарда: определение термина, особенности диагностики и эндоваскулярной реканализации коронарных артерий Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018;13(1):42-48].
4. Funabashi S, Fujino M, Morita Y, Noguchi T. Infarction at a Distance: Simultaneous Acute Myocardial Infarction Due to Non-Infarct-Related Chronic Artery Occlusion. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(15):1734-1735. DOI:10.1016/j.jcin.2021.05.0215.
5. Bigler MR, Seiler C. The Human Coronary Collateral Circulation, Its Extracardiac Anastomoses and Their Therapeutic Promotion. Int J Mol Sci. 2019;20(15):3726. DOI:10.3390/ijms20153726.
6. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, et al. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;83:9-16. DOI:10.1002/ccd.25001.
7. Werner GS, Surber R, Ferrari M, et al. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. Eur Heart J. 2006;27:2406-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehl270.
8. Badoyan AG, Khelimsky DA, Shermuk AA, et al. Chronic coronary artery occlusion: when does the benefit outweigh the risk? Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):116-123 (In Russ.) [Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Шермук А.А., и др. Хронические окклюзии коронарных артерий: когда польза превышает риск? Российский кардиологический журнал. 2019;(8):116-123]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-8-116-123.
9. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):151-226 (In Russ.) [Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(8):151-226]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
10. Brilakis ES, Mashayekhi K, Tsuchikane E, et al. Guiding Principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. Circulation. 2019;140(5):420-433. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039797.

Сведения об Авторах/About the Authors

Переверзева Кристина Геннадьевна [Kristina G. Pereverzeva]

eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994

Антоненко Александр Олегович [Alexandr O. Antonenko]

ORCID 0009-0000-4292-8796

Тишкина Ирина Евгеньевна [Irina E. Tishkina]

eLibrary SPIN 1340-0602, ORCID 0000-0002-2604-1033

Аллахвердиева Гользахан Наврузалиевна

[Giulzhakhan N. Allakhverdieva]

ORCID 0000-0001-6456-7151

Самдина Вероника Романовна [Veronika R. Samdina]

ORCID 0009-0007-9303-8305

Хаирбекова Карина Низамиевна [Karina N. Khairbekova]

ORCID 0009-0004-0116-5517

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]

eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Перикардит как дебют онкологического процесса

Меситская Д. Ф., Панов С. А. *, Андреев Д. А., Воловченко А. Н., Думикян А. Ш.

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

Перикардит – это воспаление серозной оболочки сердца инфекционной или неинфекционной природы. Вторичный перикардиальный выпот может стать одним из немногих признаков онкологического заболевания лёгкого, плевры или молочной железы у лиц молодого возраста, и раннее начало лечения основной причины перикардита является единственным фактором, влияющим на выживаемость пациентов. Представлено наблюдение пациентки 28 лет, которая была госпитализирована в клинику кардиологии Сеченовского университета по поводу непрерывно рецидивирующего перикардита. В ходе обследования выявлена аденокарцинома легкого терминальной стадии, которая длительное время маскировалась под различные заболевания. К сожалению, иммунохимиотерапия не дала результата, состояние пациентки осложнилось рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерией с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью. Особенностью данного случая является развитие рецидивирующего перикардита у молодой пациентки на фоне стелющейся аденокарциномы легкого, которую трудно диагностировать по данным неинвазивных методов обследования. Длительное неэффективное лечение рецидивирующего перикардита неясного генеза является поводом для онкологической настороженности у пациентов молодого возраста.



Ключевые слова: рак легкого, перикардит, тромбоэмболия легочной артерии, онкотромбоз.

Для цитирования: Меситская Д. Ф., Панов С. А., Андреев Д. А., Воловченко А. Н., Думикян А. Ш. Перикардит – как дебют онкологического процесса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):586-590. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2974. EDN BHEJFE

Pericarditis as an onset of cancer

Mesitskaya D. F., Panov S. A. *, Andreev D. A., Volovchenko A. N., Dumikyan A. Sh.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Pericarditis is an inflammation of the heart serous membrane of an infectious or non-infectious nature. Secondary pericardial effusion can be one of the few signs of cancer of the lung, pleura or breast in young people, while early treatment of the underlying pericarditis cause is the only factor influencing patient survival. We present a case report on a 28-year-old female patient who was hospitalized at the Sechenov University Cardiology Clinic for continuous recurrent pericarditis. During the examinations, end-stage lung adenocarcinoma was revealed, which for a long time was disguised as various diseases. Unfortunately, immunochemotherapy was not successful and the patient's condition was complicated by recurrent pulmonary embolism with progressive cardiopulmonary failure. A peculiarity of this case is the development of recurrent pericarditis in a young female patient with lung adenocarcinoma, which is difficult to diagnose using non-invasive examination methods. Long-term ineffective treatment of recurrent pericarditis is a reason for cancer suspicion in young patients.

Keywords: lung cancer, pericarditis, pulmonary embolism, cancer-associated thrombosis.

For citation: Mesitskaya D. F., Panov S. A., Andreev D. A., Volovchenko A. N., Dumikyan A. Sh. Pericarditis as an onset of cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):586-590. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2974. EDN BHEJFE

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): panov0908@gmail.com

Received/Поступила: 15.10.2023

Review received/Рецензия получена: 07.11.2023

Accepted/Принята в печать: 15.12.2023

Введение

Перикардит – воспаление листков перикарда с выпотом или без выпота в его полость. По данным литературы, среди всех обратившихся за медицинской помощью в стационар диагноз перикардита устанавливается только в 0,2% случаев [1], в то время как признаки перикардита (активного или перенесенного в прошлом) обнаруживаются при аутопсии в 1-6,1% [2].

Можно выделить 3 основные группы причин перикардита: инфекционные, неинфекционные и идиопатические. Среди неинфекционных причин на долю первичных и вторичных новообразований перикарда приходится от 5 до 35% [3-4]. Дебют острого перикардита может быть одним из проявлений паранеопластического синдрома. В клинических рекомендациях указывается на целесообразность проведения направленного онкологического поиска у курящих пожилых пациентов с избыточной массой тела [5-6].



Рисунок 1. МСКТ ОГК. Инфильтрация верхней и нижней долей левого легкого, левосторонний плеврит, лимфаденопатия средостения

У пациентов моложе сорока лет впервые выявленный перикардиальный выпот может стать единственным симптомом злокачественного новообразования, диагностируемым уже в случае распространенности процесса [7].

Основным методом выявления перикардита является эхокардиография (ЭхоКГ). Однако, по данным ЭхоКГ мы констатируем только факт наличия выпота в полости перикарда, без выявления причины перикардита.

Немаловажную роль в выявлении причины перикардита занимает исследование перикардиального выпота. Именно цитологическое исследование полученной жидкости может помочь выявить первичную опухоль. При злокачественных выпотах стандартное лечение противовоспалительными средствами, как правило неэффективно. В данном случае самым эффективным методом борьбы с рецидивирующим перикардиальным выпотом будет лечение основного заболевания и паллиативные операции, такие как дренирование и фенестрация перикарда [7].

Представлено клиническое наблюдение молодой пациентки, госпитализированной по поводу непрерывно рецидивирующего перикардита.

Описание клинического случая

Женщина 28 лет поступила в клинику кардиологии Сеченовского Университета в сентябре 2022 года с жалобами на одышку в покое, ощущение дискомфорта в груди и непродуктивный кашель. Из анамнеза известно, что в марте 2022 г. перенесла ветряную оспу неосложненного течения, после которой на протяжении месяца стал беспокоить сухой кашель, жжение за грудиной и субфебрильная температура тела (до 37,5°C). Состояние пациентки терапевтом было расценено как гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь, при этом эзофагогастроуденоскопия

не проводилась. В течение нескольких месяцев пациентка принимала антисекреторные и гастропротекторные препараты без значимого эффекта, в связи с чем самостоятельно обратилась в частный медицинский центр для проведения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), где выявили инфильтративные изменения в верхней и нижней доле левого легкого. С предварительным диагнозом "Внебольничная пневмония неуточненной этиологии" пациентка была госпитализирована в районную клиническую больницу в июле 2022 г. В стационаре была выполнена ЭхоКГ, при которой выявили гидроперикард. Проведен перикардиоцентез, получено 450 мл серозной жидкости, однако на цитологическое исследование данный материал не был отправлен. На фоне терапии ибупрофеном 1200 мг/сут., колхицином 0,5 мг/сут., преднизолоном 40 мг, верошпироном 25 мг, фуросемидом 20 мг и амоксициллином 875 мг с клавулановой кислотой 125 мг отмечалась отрицательная динамика в виде присоединения левостороннего плеврита и лимфаденопатии средостения (рис. 1). Помимо этого, у пациентки была выявлена новая коронавирусная инфекция, от перевода в инфекционную больницу она отказалась и была выписана домой. На амбулаторном этапе несмотря на продолжение приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов, колхицина состояние пациентки ухудшалось, и 8 сентября 2022 г. пациентка поступила в клинику кардиологии Сеченовского Университета.

При осмотре обращало на себя внимание кровохарканье, одышка при умеренной физической нагрузке, ослабление везикулярного дыхания в нижних отделах левого легкого, сниженный индекс массы тела до 18 кг/м², тахикардия до 120 уд./мин. По данным ЭхоКГ выявлена сепарация листков перикарда до 30 мм с выпотом от 600 до 1000 мл и признаками тампонады (рис. 2). Проведены пункция и дренирование полости перикарда, одномоментно эвакуировано около 500 мл серозной жидкости. Жидкость была направлена на цитологическое исследование. По данным повторной МСКТ ОГК: ателектазы S3, 4, 5 верхней доли и S6 нижней доли, смещение средостения влево, милиарные очаги и единичные очаги размером до 5 мм, отечность интерстиция по типу лимфангита, а также нетромботическая окклюзия левой нижнедолевой легочной артерии (рис. 3). На данном этапе проводился дифференциальный диагноз между туберкулезом, саркоидозом, аденокарциномой легкого, мезотелиомой и лимфомой.

Для исключения саркоидоза был выполнен анализ ангиотензинпревращающего фермента в крови, который был в пределах референсных значений. Кислотоустойчивых микобактерий ни в перикардиальной жидкости, ни в мокроте не выявлено. При исследовании перикардиального выпота выявлено множество атипичных клеток.

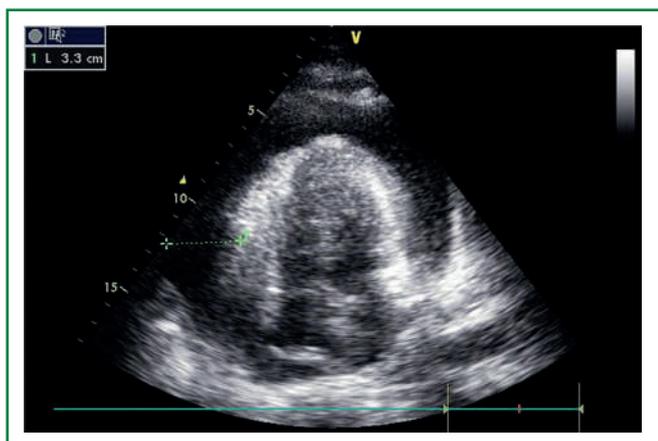


Рисунок 2. ЭхоКГ. Сепарация листков перикарда до 30 мм, выпот в полости перикарда 600-1000 мл с признаками тампонады

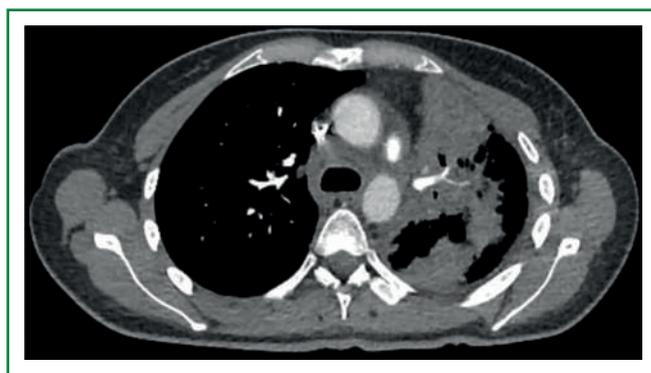


Рисунок 3. МСКТ ОГК. Нетромботическая окклюзия нижней доле левой легочной артерии



Рисунок 4. МСКТ ОГК. ТЭЛА сегментарных и субсегментарных ветвей правой легочной артерии

15 сентября была проведена бронхоскопия, обнаружено недавно состоявшееся кровотечение в трахеобронхиальном дереве, заподозрена опухоль верхнедолевого бронха слева с преимущественно перибронхиальным ростом, выполнена биопсия легкого, по результатам которой определена микропапиллярная аденокарцинома легкого со стелющимся ростом. При МСКТ органов брюшной и грудной полостей с контрастированием от 16.09.2023 выявлены метастатические очаги в печени, левом яичнике, во всех костях скелета на всем уровне исследования и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) сегментарных и субсегментарных ветвей правой легочной артерии, клинически бессимптомная, без снижения SpO_2 (рис. 4). При дуплексном сканировании вен нижних конечностей — признаки тромбоза глубоких вен обеих голеней, без флотации, с признаками начальной реканализации. От антикоагулянтной терапии было решено воздержаться в связи с высоким

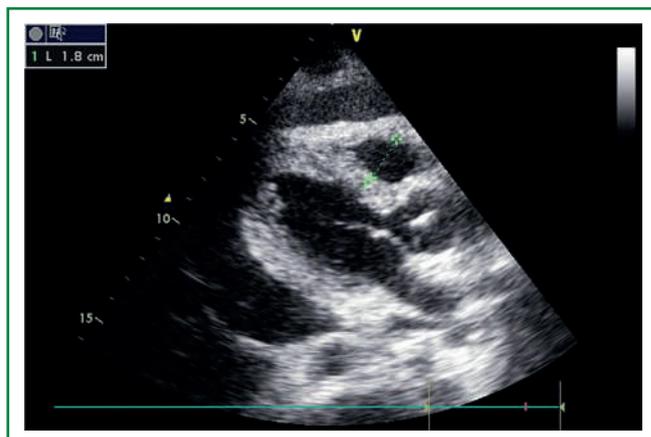


Рисунок 5. ЭхоКГ. Гидроперикард с признаками тампонады

риском легочного кровотечения и бессимптомным характером ТЭЛА.

Вечером 16.09.2023 у пациентки возникли эпизод резкой одышки в покое, десатурация (SpO_2 — 86%), тахикардия до 140 уд./мин. Пациентка переведена в отделение реанимации с подозрением на рецидив ТЭЛА, инициирована терапия эноксапарином, на МСКТ ОГК с контрастированием: массивная ТЭЛА справа. Однако на фоне данной терапии отмечен рецидив ТЭЛА на 4 сутки нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии. В экстренном порядке был имплантирован временный кава-фильтр.

Принимая во внимание все сложности лечебной тактики, после обсуждения случая на онкологическом консилиуме мультидисциплинарной командой, было рекомендовано начать терапию иммунопрепаратом пембролизумабом в комбинации с химиопрепаратом — карбоплатином. Первый курс был проведен в условиях кардиореанимации — без ранних осложнений. Однако на 5 день состояние пациентки значительно ухудшилось. С явлениями острой дыхательной и сердечной недостаточности пациентка была вновь переведена в ОРИТ. По результатам ЭхоКГ и МСКТ ОГК — левосторонний напряженный гидроторакс, ги-

дроперикард с признаками тампонады (рис. 5). Было проведено дренирование левой плевральной и перикардальной полостей. По дренажам ежедневно отделялось большое количество соломенно-желтой, затем геморрагической жидкости. Была проведена попытка интраоперационной фотодинамической терапии плевральной полости, осложнившаяся пароксизмом фибрилляции предсердий. На 5 день от интраоперационной фотодинамической терапии у пациентки отмечено прогрессирование дыхательной недостаточности, сопровождающееся снижением сатурации до 80%, гипотензия, требующая вазопрессорной поддержки, идиовентрикулярный ритм на кардиомониторе. Реанимационные мероприятия в полном объеме – без эффекта. Констатирована биологическая смерть, аутопсия не проводилась по заявлению родственников.

Обсуждение

Известно, что течение онкологического процесса у молодых пациентов отличается от течения заболевания у пожилых [8]. Типичные признаки рака легких, такие как кашель, кровохарканье или рецидивирующие респираторные инфекции, реже встречаются у молодых людей, в то время как первыми признаками заболевания у данной категории пациентов могут быть симптомы, связанные с метастазированием опухоли в различные органы. Среди мест метастазирования рака легкого наиболее часто встречаются очаги в плевре. Но среди причин перикардального выпота, связанного с опухолевым процессом, злокачественные новообразования легких и молочной железы занимают лидирующие места.

Несмотря на длительное течение перикардита у нашей пациентки, в ряде дифференциальных диагнозов не фигурировало онкологическое заболевание. По данным МСКТ ОГК у пациентки предполагали различные диагнозы, такие как бронхопневмония, саркоидоз легких, туберкулез легких, при этом, учитывая молодой возраст, бронхоскопию пациентке не выполняли. В связи с этим необходимо отметить важность более активного диагностического поиска у пациентов с перикардальным выпотом и изменениями в легких по данным МСКТ ОГК.

Также выделяют ряд клинических признаков, ассоциированных с повышенным риском иной (не вирусной) этиологии перикардита [9]. К ним относят: лихорадку $>38^{\circ}\text{C}$, подострое начало, тяжелый перикардальный выпот, тампонаду сердца, отсутствие ответа на ацетилсалициловую кислоту или НПВП по крайней мере после первой недели терапии. В представленном нами случае длительное применение НПВП в течение нескольких месяцев не оказало должного эффекта, отсрочило назначение этиотропной терапии и привело к развитию тампонады сердца с исходом в острую сердечно-легочную недостаточность.

Важно понимать, что прогноз жизни у пациентов с перикардитом, развившимся на фоне онкологического процесса, крайне неблагоприятен – примерно 86% пациентов не проживают более года с момента выявления перикардита, и почти треть пациентов умирают в течение первого месяца [10].

При рецидивирующем перикардальном выпоте, связанным с онкологическим заболеванием, лечение онкологического процесса – единственный существенный фактор, влияющий на выживаемость: чем раньше начато лечение онкологического процесса, тем лучше выживаемость пациентов. В описанном случае рак легкого был выявлен уже в терминальной стадии и все попытки противоопухолевой терапии оказались безуспешными.

Заключение

Перикардит является полиэтиологическим заболеванием со сложным диагностическим поиском причины его развития, особенно на амбулаторном этапе. Сложность данного случая заключается в нетипичной клинической картине перикардита и длительности дифференциальной диагностики без онкопоиска. Это было обусловлено отсутствием наследственной предрасположенности и яркой клинической картины рака легкого у нашей пациентки. Все вышеперечисленное привело к поздней диагностике онкологического процесса и, как следствие, неэффективности начатой терапии.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(1):76-92. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.021.
2. Imazio M, Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart*. 2015;101(14):1159-68. DOI:10.1136/heartjnl-2014-306362.
3. Ghosh AK, Crake T, Manisty C, Westwood M. Pericardial disease in cancer patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(7):60. DOI:10.1007/s11936-018-0654-7.
4. Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, et al. Primary malignancies of the heart and pericardium. *Clin Cardiol*. 2014;37(9):582-8. DOI:10.1002/clc.22295.
5. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36:2921-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv318.
6. Pericarditis. Clinical Guidelines 2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5398. (In Russ.) [Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3):5398]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5398.
7. Galvez-Nino M, Ruiz R, Pinto JA, et al. Lung Cancer in the Young. *Lung*. 2020;198(1):195-200. DOI:10.1007/s00408-019-00294-5.
8. Oshima Y, Tabata T, Nonomura R, et al. [Pericardial Fenestration and Multidisciplinary Treatment to Improve the Prognosis of the Malignant Pericarditis Due to Lung Cancer]. *Kyobu Geka*. 2020;73(1):63-67. (In Japanese).
9. Liu B, Quan X, Xu C, et al. Lung cancer in young adults aged 35 years or younger: A full-scale analysis and review. *J Cancer*. 2019;10(15):3553-3559. DOI:10.7150/jca.27490.
10. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation*. 2007; 115(21):2739-44. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662114.

Сведения об Авторах/About the Authors

Меситская Динара Фератовна [Dinara F. Mesitskaya]

eLibrary SPIN 2758-3152, ORCID 0000-0003-3541-6041

Панов Сергей Александрович [Sergey A. Panov]

ORCID 0009-0006-8422-9452

Андреев Денис Анатольевич [Denis A. Andreev]

eLibrary SPIN 8790-8834, ORCID 0000-0002-0276-7374

Воловченко Алексей Николаевич [Alexey N. Volovchenko]

eLibrary SPIN 4120-8740, ORCID 0000-0002-0923-735X

Думикян Анаит Шаликоевна [Anait Sh. Dumikyan]

eLibrary SPIN 7187-9455, ORCID 0000-0002-7580-3401

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Агрессивное течение атеросклероза при гиперлипопротеинемии (а): серия клинических случаев

Намиток А. М.^{1,2*}, Зафираки В. К.², Донец Е. К.¹, Маляревская О. В.¹, Карабахчиева К. В.², Яхутль А. Н.³

¹ГБУЗ "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского", Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Краснодар, Россия

³ГБУЗ Республики Адыгея "Адыгейская республиканская клиническая больница", Майкоп, Россия

В настоящее время во всем мире неуклонно растет интерес к липопротеину (а) [ЛП(а)] как одному из наиболее важных маркеров раннего развития и агрессивного течения атеросклероза. Данная тенденция обусловлена как появлением новых знаний о патогенезе гиперлипопротеинемии (а), так и разработкой новых методов ее лечения, которые ожидаются в скором времени. Многообразие клинических проявлений атеросклероза, связанного с высокими концентрациями ЛП(а), приводит таких пациентов к специалистам различного профиля. Цель данной статьи — продемонстрировать на примерах из повседневной клинической практики двух липидных центров г. Краснодара разнообразие клинических сценариев развития и прогрессирования атеросклероза как системного заболевания у пациентов с очень высокими уровнями ЛП(а), а также расставить акценты на современных возможностях и будущих перспективах лечения гиперлипопротеинемии (а).



Ключевые слова: гиперлипопротеинемия (а), атеросклероз, инфаркт миокарда, липопротеин (а), ревааскуляризация.



Для цитирования: Намиток А. М., Зафираки В. К., Донец Е. К., Маляревская О. В., Карабахчиева К. В., Яхутль А. Н. Агрессивное течение атеросклероза при гиперлипопротеинемии (а): серия клинических случаев. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):591-596. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2873. EDN NXAEMO

Aggressive course of atherosclerosis in hyperlipoproteinemia (a): a case series

Namitokov A. M.^{1,2*}, Zafiraki V. K.², Donec E. K.¹, Malyarevskaya O. V.¹, Karabakhchieva K. V.², Yahutl' A. N.³

¹Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³Adygeya Republic Clinical Hospital, Maikop, Russia

Currently, worldwide interest in lipoprotein(a) (LP(a)) as one of the most important markers of premature and aggressive atherosclerosis is steadily growing. This trend is due to both the new data on the pathogenesis of hyperlipoproteinemia (a) and the development of novel treatment methods in the near future. The variety of clinical manifestations of atherosclerosis associated with high LP(a) concentrations leads such patients to specialists of various profiles. The aim of this paper was to demonstrate, using examples from the practice of two lipid centers in Krasnodar, the diversity of clinical scenarios of atherosclerosis as a systemic disease in patients with very high LP(a) levels, as well as to highlight the current and future options for the treatment of hyperlipoproteinemia (a).

Keywords: hyperlipoproteinemia (a), atherosclerosis, myocardial infarction, lipoprotein(a), revascularization.

For citation: Namitokov A. M., Zafiraki V. K., Donec E. K., Malyarevskaya O. V., Karabakhchieva K. V., Yahutl' A. N. Aggressive course of atherosclerosis in hyperlipoproteinemia (a): a case series. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):591-596. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2873. EDN NXAEMO

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

Received/Поступила: 08.02.2023

Review received/Рецензия получена: 07.05.2023

Accepted/Принята в печать: 22.12.2023

Введение

В 1963 г. К. Berg был впервые описан ранее неизвестный биохимический маркер, связанный с развитием атеросклероза — липопротеин (а), ЛП(а) [1]. За

прошедшие 60 лет ЛП(а) прошел путь от некорректируемого фактора риска до одной из основных мишеней для фармакологического воздействия в лечении и профилактике атеросклероза. Благодаря исследованиям P. R. Kamstrup и соавт. в 2009 г. были получе

ны генетические доказательства того, что ЛП(а) является причинным фактором атерогенеза, а не просто биомаркером [2]. На сегодняшний день хорошо изучены патофизиологические аспекты влияния высоких концентраций ЛП(а) на развитие раннего атеросклероза. Установлено участие ЛП(а) как в преатеросклеротическом процессе, так и непосредственно в формировании самой атеросклеротической бляшки [3, 4]. К преатеросклеротическим механизмам относят индукцию окислительного стресса и развитие воспалительного ответа в стенке сосуда ввиду схожести частицы ЛП(а) с фибронектином, что влечет за собой повышенный риск развития тромбообразования. К атерогенному механизму относят способность стимулировать образование, а также связывать и переносить окисленные фосфолипиды в место повреждения стенки сосуда [3-5]. Повышение концентрации ЛП(а) на 80-90% генетически детерминировано и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. К двухлетнему возрасту устанавливается стабильный уровень ЛП(а), который далее остается постоянным в течение всей жизни [6].

В настоящее время проводится ряд исследований, цель которых — доказать клиническую пользу от снижения уровня ЛП(а) с помощью таргетной медикаментозной терапии [7].

К сожалению, несмотря на имеющиеся рекомендации [8,9] в России ЛП(а) не является лабораторным показателем, определение которого входило бы в стандартную оценку липидного профиля, даже у пациентов молодого возраста, перенесших сердечно-сосудистую катастрофу. Данное обстоятельство приводит к гиподиагностике гиперлипопротеинемии (а) и отсутствию внятного понимания генеза клинически значимого раннего развития или рецидивирующего течения атеросклероза у конкретного пациента. О важности каскадного скрининга уровня ЛП(а) у родственников пробанда, а также обязательно включения данного показателя в оценку липидограммы у пациентов со ранними сосудистыми катастрофами свидетельствуют российские, европейские и американские рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями [8-11].

В данной статье мы приводим серию клинических наблюдений пациентов с высокими уровнями ЛП(а), сопровождавшимися ранним развитием коронарного атеросклероза, а также атеросклеротическими поражениями других сосудистых бассейнов. Цель работы — продемонстрировать многообразие клинических проявлений атеросклероза при гиперлипопротеинемии (а) и обсудить перспективы диагностики и лечения таких больных.

Клинический случай №1

Пациент М., 32 год, поступил в приемное отделение ГБУЗ "НИИ-ККБ №1" с впервые возникшими жа-

лобами на интенсивные давящие боли за грудиной длительностью около 1 часа. На ЭКГ выявлена депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 2 мм. Выполнена экстренная коронароангиография (КАГ), по результатам которой выявлен критический стеноз (более 90%) правой коронарной артерии (ПКА). Экстренно выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) ПКА с имплантацией стента с лекарственным покрытием.

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание невысокие нативные значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) (1,6 ммоль/л) и общего холестерина (ОХС) — 3,56 ммоль/л. Кроме того, у пациента не было других известных факторов риска сердечно-сосудистых событий, таких, как курение, малоподвижный образ жизни, ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка составил при поступлении 3,02 мг/л.

После выписки из стационара пациенту был изменен уровень ЛП(а) — 109 мг/дл. Можно полагать, что именно гиперлипопротеинемия (а), вероятно, стала единственным выявленным фактором риска развития острого ишемического события у 32-летнего мужчины.

Комментарий

Основной диагноз, поставленный в данном клиническом случае — ишемическая болезнь сердца, наличие которой диктует необходимость приема статинов с целью снижения уровня ХС-ЛНП менее 1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8±4 нед. Таким образом, целевое значение ХС-ЛНП у данного пациента — менее 0,8 ммоль/л. Назначение 40 мг аторвастатина, что соответствует современным рекомендациям, не привело к необходимому изменению уровня ХС-ЛНП — через 6 месяцев приема статина уровень ОХС — 2,59 ммоль/л, ХС-ЛНП 1,16 ммоль/л.

Данный пример демонстрирует возможность развития раннего атеросклероза у пациента с единственным выявленным фактором риска в виде гиперлипопротеинемии (а), что подтверждает современный тренд клинических рекомендаций, нацеленных на расширение показаний к оценке ЛП(а) среди широких групп населения.

Клинический случай №2

Пациент И., 56 лет поступил в региональный сосудистый центр с клинической картиной острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. При выполнении КАГ выявлены критические стенозы передней нисходящей артерии (ПНА). Выполнено ЧКВ соответствующих артерий. При выполнении дообследования у пациента выявлен 80% стеноз левой подключичной артерии (ПКЛА) с формированием

steal-синдрома, окклюзия правой внутренней сонной и 70% стеноз левой позвоночной артерий. В последующем пациенту поэтапно были выполнены ЧКВ левой ПКЛА и позвоночной артерии.

Комментарий

При оценке факторов риска данного пациента обращает на себя внимание многолетний, плохо поддающийся контролю инсулин-потребный СД 2 типа. Других значимых факторов риска – АГ, хроническая болезнь почек, ожирение, малоподвижный образ жизни, длительное курение, значимая дислипидемия – у пациента не выявлено. Уровень ОХС у пациента на фоне приема 20 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба 6,12 ммоль/л, ХС-ЛНП 3,77 ммоль/л, индексные значения до приема холестерин-снижающей терапии составляли ОХС – 6,55 ммоль/л, ХС-ЛНП 5,01 ммоль/л. При выполнении анализа на ЛП(а) был получен результат 233 мг/дл. Очевидно, что в данном случае большой вклад в величину ОХС и ХС-ЛНП вносят именно крайне высокие значения ЛП(а). Согласно клиническим рекомендациям экспертов Европейского общества кардиологов, значения ЛП(а) более 180 мг/дл приравниваются по степени риска развития ранних сердечно-сосудистых событий к пациентам с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС) [7]. Таким образом, в представленном примере мы наблюдаем развитие тяжелого мультифокального атеросклероза, развившегося на фоне СД и гиперлиппротеинемии (а).

Клинический случай №3

Мужчина 40 лет с ранним дебютом ишемической болезни сердца и анамнезом проведения ЧКВ в возрасте 27 и 33 лет с имплантацией суммарно девяти стентов. При нативном измерении уровень ОХС в 27 лет составлял около 14 ммоль/л. В семейном анамнезе обращает внимание ранняя смерть отца от повторного инфаркта миокарда в возрасте 57 лет (первый инфаркт в 27 лет). Других модифицируемых факторов риска у пациента не обнаруживалось. На фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг удалось снизить уровень ОХС до 7,88 и ХС-ЛНП до 6,02 ммоль/л. Пациент получал прерывистый курс инъекций эволокумаба за счет собственных средств (по мере наличия финансовой возможности). При выполнении генетического исследования выявлена гомозиготная мутация APOB (NP_000375.2:p.Arg3527Gln NM_000384.2:c.10580G>A NC_000002.11:g.21229160C>T). Также был измерен уровень ЛП(а) пациента, который составил 148 мг/дл. Уровень ЛП(а), измеренный у дочери пациента, составлял 89 мг/дл. В 41-летнем возрасте пациент умер от повторного ИМ.

Комментарий

Данный клинический случай иллюстрирует сочетание двух нарушений липидного обмена – гомози-

готной СГХС и гиперлиппротеинемии (а) – каждое из которых характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Кумулятивное бремя двух генетически детерминированных проатерогенных липопротеинов, ЛНП и ЛП(а), может иметь синергичный эффект, приводя к дополнительному ускорению развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гетерозиготной СГХС. В исследовании R.Alonso и соавт. с участием 1960 пациентов с СГХС и их 957 родственников без СГХС было показано, что гетерозиготная СГХС сочеталась с гиперлиппротеинемией (а) (более 50 мг/дл) значительно чаще, чем в целом в популяции (29,3% против 22,2%, $p < 0,0001$) [12]. H. G. Kraft и соавт. показали, что пациенты, являющиеся гомозиготами по гену рецептора ЛНП с двумя нефункционирующими аллелями, имели в 2 раза более высокие уровни ЛП(а), чем гетерозиготы [13].

Однозначно объяснить причину существенного повышения ЛП(а) у пациентов с различными формами СГХС пока не удастся. Требуются дальнейшие исследования.

Клинический случай №4

Мужчина 64 лет. Семейный анамнез собрать не удалось, т.к. пациент рос в детском доме. Анамнез курения в течение более 30 лет, в настоящее время не курит 10 лет. СД 2 типа с 2006 г. Симптомы стенокардии напряжения появились в 2010 г. в возрасте 52 лет, в связи с чем в 2012 г. выполнено маммарокоронарное шунтирование ПНА и аутовенозное аортокоронарное шунтирование ПКА. В 2013 г. выполнена ЧКВ левой ПКЛА. В 2017 г. перенес инфаркт миокарда, в 2020 г. – ишемический инсульт. С 2010 г. проводилась терапия статинами умеренной интенсивности – розувастатин 10 мг или аторвастатин 20 мг, терапия АГ, антикоагулянтная терапия по поводу фибрилляции предсердий (выявлена в 2014 г.). В 2019 г. вновь появились симптомы стенокардии напряжения, медикаментозная антиангинальная терапия – без существенного эффекта. В декабре 2021 г. на фоне приема розувастатина 20 мг и эзетимиба 10 мг ОХС 3,6 ммоль/л, ХС-ЛНП 2,17 ммоль/л.

24.11.2021 в ходе выполнения КАГ попытка проведения диагностического катетера оказалась безуспешной из-за субокклюзии ПКЛА. 07.12.21 впервые был выявлен высокий уровень ЛП(а) в крови – 208 мг/дл. С декабря 2021 г. в дополнение к розувастатину 20 мг и эзетимибу 10 мг начал получать инъекции алирокумаба 75 мг 2 раза в мес. Пациент был направлен в НМИЦ ССХ им. Бакулева для обследования и определения тактики ведения. На момент госпитализации в НМИЦ ССХ липидный профиль (13.01.2022): ОХ 2,3 ммоль/л, ХС-ЛНП 0,84 ммоль/л.

Селективная КАГ в НМИЦ ССХ: ствол левой коронарной артерии в дистальной трети стеноз 50-55%,

стеноз ПНА в проксимальной трети 60%, в средней трети протяженная субокклюзия; окклюзия огибающей артерии в проксимальной трети; стеноз ПКА в средней трети 60%.

При ангиографии брахиоцефальных артерий в данном сосудистом бассейне с обеих сторон выявлены многочисленные стенозы величиной от 45% до 95%, что затрудняло проведение КАГ через лучевой доступ. Ангиография артерий нижних конечностей также выявила многочисленные многоуровневые стенозы артерий нижних конечностей с обеих сторон, величиной от 55% до 80%. Ангиография почечных артерий: в проксимальной трети левой почечной артерии стеноз 75%, в правой – ранее установленный стент.

Комментарий

Представленный случай иллюстрирует результат неблагоприятного сочетания нескольких факторов риска атеросклероза: курение, СД, АГ, высокий уровень ЛП(а), причем последний был установлен у пациента тогда, когда атеросклероз вызвал поражение практически всех сосудистых бассейнов: церебрального, коронарного, артерий верхних и нижних конечностей, почек. Возникавшая вновь и вновь необходимость в последовательно выполнявшихся операциях по реваскуляризации коронарных артерий, ПКЛА, внутренней сонной, почечной, подвздошной артерий не вызвала у врачей соответствующей настороженности, а проводившаяся гиполипидемическая терапия умеренными дозами статинов была совершенно недостаточной.

Клинический случай №5

Мужчина, 35 лет. Семейный анамнез не отягощен. В 34 года перенес первичный инфаркт миокарда, ЧКВ инфаркт-связанной артерии, через 2 месяца – плановое аорто-коронарное шунтирование. Пациент с 28-летнего возраста знал о повышенном уровне ОХС (около 8 ммоль/л), однако ввиду отсутствия каких-либо жалоб назначавшуюся ему гиполипидемическую терапию до развития первого сердечно-сосудистого события отвергал. На фоне приема комбинированной гиполипидемической терапии (розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг) значения ОХС – 5,7 ммоль/л, ХС-ЛНП – 3,5 ммоль/л. Других факторов риска сердечно-сосудистого события – курение, ожирение, СД, АГ, малоподвижный образ жизни и т.д. у пациента не выявлено. При выполнении ультразвукового исследования других сосудистых бассейнов – брахиоцефальные, нижних конечностей – признаков гемодинамически значимого атеросклероза не обнаружено.

Пациенту было выполнено генетическое исследование, однако патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей, ответственных за СГХС, выявлено не было. Согласно

Голландским диагностическим критериям гетерозиготной СГХС (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) у пациента 13 баллов. При выполнении анализа на ЛП(а) был получен результат 274 мг/дл.

Комментарий

Представленный клинический пример демонстрирует случай высокого значения ЛП(а), что в отсутствие других факторов риска, вероятно привело к раннему развитию тяжелого коронарного атеросклероза. Очевидна необходимость выполнения таким пациентам процедур афереза ЛП(а), однако данное лечебное вмешательство практически недоступно в большинстве регионов России. Другая ожидаемая альтернатива – применение лекарственных препаратов на основе антисмысловых олигонуклеотидов, способных существенно (до 90%) снижать уровень ЛП(а) [14]. В настоящий момент проводятся исследования нескольких молекул-кандидатов для лечения пациентов с гиперлипопротеинемией (а) [15, 16].

Обсуждение

Каждый из представленных в статье пациентов имеет тяжелую гиперлипопротеинемию (а), в связи с чем справедливым будет отметить, что все имеющиеся методы коррекции этого состояния – аферез, антисмысловые олигонуклеотиды к белку апо (а), ингибиторы PCSK-9 и инклисиран должны рассматриваться в качестве перспективного направления медикаментозного лечения, направленного на предотвращение прогрессирования атеросклероза.

По данным метаанализа К. Awad с соавт., включавшего 2337 пациентов показано статистически значимое снижение уровня ЛП(а) на фоне приема эзетимиба на 7,06% [17]. Однако очевидно, что статистическая значимость в данной ситуации не эквивалентна клинической значимости, т.к. столь небольшое снижение ЛП(а) для пациентов с исходными его значениями выше 100 мг/дл вряд ли может влиять на исходы.

Фактически единственным классом препаратов из имеющего арсенала гиполипидемических средств, способным клинически значимо снижать ЛП(а), являются ингибиторы PCSK-9. Так, в исследовании ODYSSEY Outcomes были продемонстрированы именно терапевтические (т.е. влияние на MACE), а не только биохимические эффекты алирокумаба на ЛП(а) [18]. Однако этот обнаруженный эффект моноклональных гиполипидемических антител требует дальнейшего изучения в больших когортах пациентов. Можно предполагать, что комбинация эзетимиба с ингибиторами PCSK-9 могла бы в наибольшей степени снизить уровень ЛП(а) у таких пациентов.

В 2022 г. в России зарегистрирован инклисиран, представляющий собой малую интерферирующую РНК, ограничивающую выработку белка PCSK-9. В ряде исследований исследовательской программы ORION была показана способность инклисирана зна-

чимо снижать уровень ЛП(а): в ORION-10 (пациенты с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием) на 25,6% [19], в ORION-11 (пациенты с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или эквивалентом риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания) – на 18,6% [20]. Дальнейшие исследования и результаты реальной клинической практики должны расширить представления о клинической пользе применения препаратов, влияющих на PCSK-9.

Представленные нами случаи демонстрируют ранний дебют и агрессивное течение атеросклероза с изолированным или мультифокальным поражением основных сосудистых бассейнов. Такие пациенты могут оказаться на приеме у врачей как терапевтических, так и хирургических специальностей, а также у врачей-неврологов. Сложившаяся в нашей стране практика ведения пациентов с атеросклерозом и дислипидемией обычно оставляет "за кадром" столь значимый фактор риска раннего развития атеросклероза, как ЛП(а), причем не только в рамках первичной профилактики, но зачастую даже после уже свершившейся, явно преждевременной сердечно-сосудистой катастрофы. Многим таким пациентам устанавливают диагноз вероятной или даже определенной (по голландским критериям) СГХС, причем диагноз этот почти никогда не верифицируется с помощью дорогостоящих и малодоступных генетических тестов.

Тем не менее, выделение среди них когорты пациентов с гиперлипопротеинемией (а) имеет значение как для понимания возможного вклада этого фактора

в атерогенез у конкретного индивидуума, так и с позиций применения ожидаемых в недалеком будущем новых лекарственных препаратов, потенциально способных радикально изменить подходы к ведению таких пациентов.

Заклучение

Гиперлипопротеинемия (а) представляет собой распространенное, но, к сожалению, пока недооцененное медицинским сообществом состояние. Как самостоятельно, так и в сочетании с другими хорошо известными факторами риска высокий уровень ЛП(а) может играть ключевую роль в патогенезе атеросклероза, прежде всего у пациентов трудоспособного возраста. Представляется необходимой популяризация знаний о гиперлипопротеинемии (а) среди всех категорий специалистов, занимающихся ведением пациентов с атеросклерозом, а также создание отдельного регистра таких больных в России.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/63.

Funding. The research is carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation in the framework of the scientific project # MFI-20.1/63.

References / Литература

1. Berg K. A new serum type system in man—the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-382. DOI:10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x.
2. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301(22):2331-2339. DOI:10.1001/JAMA.2009.801.
3. Zueva IB, Baratashvili GG, Krivonosov DS, Buch AV, Sidorkevich SV. Modern ideas about the role of lipoprotein (a) in the development of cardiovascular events. The possibilities of therapy. *Arterial'naja gipertenzija.* 2016;22(3):232-243. (In Russ) [Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С., Буч А.В., Сидоркевич С.В. Современные представления о роли липопротеина (а) в развитии сердечно-сосудистых событий. Возможности терапии. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(3):232-243]. DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-3-232-243.
4. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7(5):389-395. DOI:10.1007/s11883-005-0052-y.
5. Koschinsky ML. Novel Insights Into Lp(a) Physiology and Pathogenicity: More Questions Than Answers? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2006;6(4):267-278. DOI:10.2174/187152906779010764.
6. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2518-28. DOI:10.1056/NEJMoa0902604.
7. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al/ Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925-3946. DOI:10.1093/eurheartj/ehac361.
8. Ezhov M. V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
9. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias.* 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.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
11. Lloyd-Jones D, Morris P, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(14):1366-1418. DOI:10.1016/j.jacc.2022.07.006
12. Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1982-9. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.063.
13. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, et al. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(2):522-8. DOI:10.1161/01.atv.20.2.522.
14. Afanasieva O. I., Ezhov M.V., Pokrovsky S.N. Antisense Oligonucleotides and Therapeutic Monoclonal Antibodies as a Basement for Novel Biological Lipidlowering Drugs *Russ J Cardiol.* 2018;23(8):99-109 (in Russ) [Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(8):99-109]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
15. Sosnowska B, Surma S, Banach M. Targeted Treatment against Lipoprotein (a): The Coming Breakthrough in Lipid Lowering Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(12):1573. DOI:10.3390/ph15121573.

16. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(20):1855-1864. DOI:10.1056/NEJMoa2211023.
17. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs.* 2018;78(4):453-462. DOI:10.1007/s40265-018-0870-1.
18. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):133-144. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.057.
19. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519. DOI:10.1056/NEJMoa1912387.
20. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-1530. DOI:10.1056/NEJMoa1913805.

Сведения об Авторах/About the Authors

Намитокв Алим Муратович [Alim M. Namitokov]

eLibrary SPIN 6937-7443, ORCID 0000-0002-5866-506X

Зафираки Виталий Константинович [Vitaly K. Zafiraki]

eLibrary SPIN 9844-3747, ORCID 0000-0003-3883-8696

Донец Екатерина Константиновна [Ekaterina K. Donets]

ORCID 0000-0002-5588-0768

Маляревская Ольга Владимировна [Olga V. Malyarevskaya]

ORCID 0000-0003-1522-1466

Карабахцьева Карина Витальевна [Karina V. Karabakhtsieva]

ORCID 0000-0002-1543-2987

Яхутль Альбина Нурбиевна [Albina N. Yahutl]

eLibrary SPIN 9946-2377, ORCID 0000-0001-9035-8599

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Новые возможности контроля уровня липидов с применением инклизирана — перспективы взаимодействия кардиолога и невролога

Скиба Я. Б.^{1*}, Мензоров М. В.², Пучек В. Д.³, Бучин И. М.³, Поляков И. И.³, Мензорова Е. Н.⁴

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Ульяновский государственный университет Минобрнауки России, Ульяновск, Россия

³Филиал №3 Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий им. А. А. Вишневого Минобороны России, Одинцово, Россия

⁴ООО "Многопрофильная клиника Н. Березиной", Ульяновск, Россия

Дислипидемия — один из наиболее значимых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Изменение современной парадигмы коррекции дислипидемии с высокоинтенсивной терапии статинами на высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию дает возможность на практике чаще применять новые классы препаратов для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. В статье представлены два клинических случая применения инклизирана в составе комбинированной гиполипидемической терапии для вторичной профилактики у пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. На основе представленных наблюдений обсуждены отдельные клинические аспекты ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией: безопасность достижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ниже 1 ммоль/л у пациента с асимптомным инфарктом головного мозга, необходимость адекватной коррекции дислипидемии после реваскуляризации, стратегическая важность назначения гиполипидемической терапии у пациентов с цереброваскулярной патологией для снижения риска кардиоваскулярных осложнений, приверженность к проводимой терапии как значимый аспект эффективного контроля дислипидемии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, дислипидемия, гиполипидемическая терапия, статины, инклизиран, приверженность к терапии, асимптомный инфаркт головного мозга.



Для цитирования: Скиба Я. Б., Мензоров М. В., Пучек В. Д., Бучин И. М., Поляков И. И., Мензорова Е. Н. Новые возможности контроля уровня липидов с применением инклизирана — перспективы взаимодействия кардиолога и невролога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):597-602. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2977. EDN QDQAXS

New possibilities for lipid level control using inclisiran — prospects for interaction between a cardiologist and a neurologist

Skiba Ya. B.^{1*}, Menzorov M. V.², Puchek V. D.³, Buchin I. M.³, Polyakov I. I.³, Menzorova E. N.⁴

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

³Vishnevsky National Medical Research Center for High Medical Technologies, Branch № 3, Odintsovo, Russia

⁴ООО Berezin Multidisciplinary Clinic, Ulyanovsk, Russia

Dyslipidemia is one of the most significant modifiable cardiovascular risk factors. The change in the modern paradigm for dyslipidemia treatment from high-intensity statin therapy to high-intensity lipid-lowering therapy makes it possible to more often use new drug classes to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol. The article presents two case reports on the use of inclisiran as part of combination lipid-lowering therapy for secondary prevention in patients at very high cardiovascular risk. Based on the presented cases, following clinical aspects of the management of cardiovascular patients are discussed: the safety of achieving low-density lipoprotein cholesterol levels below 1 mmol/l in a patient with asymptomatic cerebral infarction, the need for adequate dyslipidemia treatment after revascularization, the strategic importance of prescribing lipid-lowering therapy in patients with cerebrovascular disease to reduce the cardiovascular risk, adherence to therapy as a significant aspect of effective dyslipidemia control.

Keywords: coronary artery disease, ischemic stroke, dyslipidemia, lipid-lowering therapy, statins, inclisiran, compliance, asymptomatic cerebral infarction.

For citation: Skiba Ya. B., Menzorov M. V., Puchek V. D., Buchin I. M., Polyakov I. I., Menzorova E. N. New possibilities for lipid level control using inclisiran — prospects for interaction between a cardiologist and a neurologist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):597-602. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2977. EDN QDQAXS

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yaver-99@mail.ru

Received/Поступила: 27.10.2023

Review received/Рецензия получена: 27.11.2023

Accepted/Принята в печать: 12.12.2023

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений, что дислипидемия — один из наиболее значимых модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2]. Отечественные и зарубежные клинические рекомендации весьма конкретно определяют ключевые позиции по коррекции нарушений липидного обмена как в общей популяции, так и в отдельных клинических ситуациях [3, 4]. Одним из нововведений последних лет стало появление позиции о необходимости своевременного начала комбинированной гиполипидемической терапии (ГЛТ) с учетом стратификации риска пациента. Реализация такого подхода была бы невозможна без наличия соответствующих инструментов — лекарственных препаратов, позволяющих эффективно и безопасно достигать длительного контроля дислипидемии. Арсенал доступной и эффективной ГЛТ в настоящее время расширился: помимо ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), в рутинной клинической практике появилась возможность применения инклизирана.

Инклизирин — принципиально новый гиполипидемический препарат, ингибирующий синтез белка PCSK9 с помощью механизма, называемого "РНК-интерференция" [5]. Инклизирин представляет собой двухцепочечную модифицированную РНК, связанную с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc) — лигандом асиалогликопротеинового рецептора, экспрессирующегося гепатоцитами. В цитоплазме клетки инклизирин вызывает расщепление матричной РНК PCSK9, что приводит к подавлению синтеза данного белка. Это, в свою очередь, приводит к усилению захвата циркулирующих липопротеидов низкой плотности специфическими рецепторами гепатоцитов и снижению их концентрации в крови [5].

В статье мы представим два клинических случая применения инклизирана и на их примерах обсудим вопросы междисциплинарного взаимодействия.

Описание клинического случая 1

Пациент М, 1962 г.р., амбулаторно обратился к неврологу с жалобами на головокружение и снижение памяти, в неврологическом статусе выявлялась рассеянная органическая симптоматика и псевдобульбарный синдром, диагностировано постуральное фобическое головокружение и умеренные когнитивные нарушения в структуре хронической ишемии мозга (шкала MMSE — 25 баллов, шкала MoCA — 24 балла, тест рисования часов — 8 баллов), назначена нейрометаболическая терапия и базисная терапия когнитивных нарушений. Для уточнения актуальных факторов риска ССО и генеза выявленных

когнитивных нарушений пациенту рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и липидограммы. При выполнении МРТ головного мозга выявлен асимптомный инфаркт головного мозга (АИГМ) неуточненных сроков давности (анамнестически эпизодов очагового неврологического дефицита у пациента не выявлялось) (рис. 1).

На фоне приема аторвастатина 20 мг/сут уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) составлял 4,83 ммоль/л, а общего холестерина (ОХС) — 8,02 ммоль/л. Неврологом скорректирована ГЛТ — замена аторвастатина 20 мг/сут на розувастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг/сут (в одной таблетке), пациент направлен на консультацию к кардиологу, планово госпитализирован в кардиологическое отделение.

При поступлении в стационар предъявлял жалобы на типичную ангинозную боль и одышку при физических нагрузках, а также в покое на фоне эмоциональных нагрузок и при повышении артериального давления. Известно, что пациент ранее перенес инфаркт миокарда в 2010 г., в 2012 г. выполнялась коронарография (КАГ), в ходе которой не выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Назначенную кардиотропную терапию принимал нерегулярно, длительное время курил. В период госпитализации: по данным электрокардиограммы (ЭКГ) выявлены рубцовые изменения в миокарде нижней локализации, по данным трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ) зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Пациенту назначена двойная антиагрегантная терапия. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий выявлен стенозирующий атеросклероз, стеноз правой внутренней сонной артерии 25%. По результатам КАГ выявлен 90% стеноз проксимальной трети передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). Выполнено одномоментно чрескожное вмешательство: рентгенэндоваскулярная баллонная вазодилатация с имплантацией стента в проксимальную треть ПМЖВ. На контрольных ангиограммах — просвет ПМЖВ восстановлен, диссекции интимы не определяется, заполнение дистальных отделов артерии удовлетворительное, экстравазации контрастного вещества нет, достигнут оптимальный ангиографический результат (рис. 2, 3).

В результате проведенного лечения отсутствует клиника стенокардии напряжения, улучшились процессы реполяризации миокарда по данным ЭКГ, стабилизировалось АД, возросла толерантность к физическим нагрузкам. Перед выпиской из стационара кардиологом, с учетом снижения уровня ХС ЛНП более чем на 50% от исходного, был констатирован лишь частичный контроль дислипидемии на фоне изначально скорректированной неврологом ГЛТ (ОХС — 3,86 ммоль/л, ХС ЛНП — 2,26 ммоль/л, триглицериды — 0,56 ммоль/л). Для достижения целе-

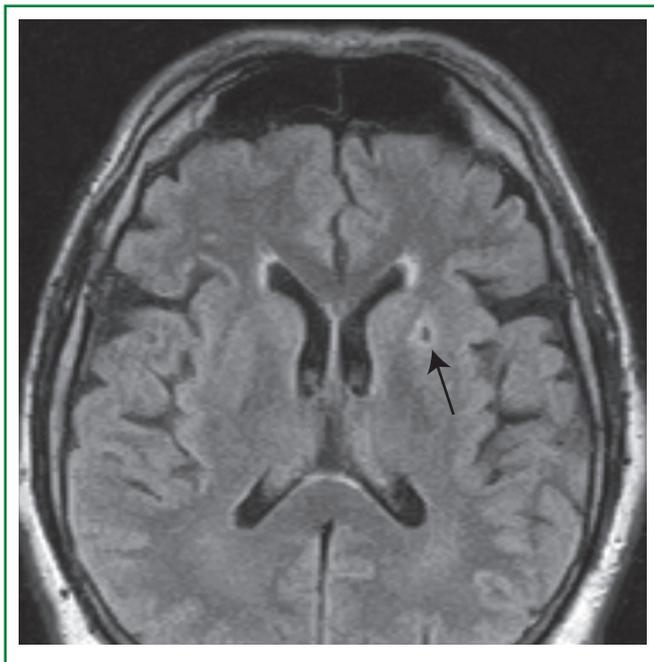


Рисунок 1. Клинический случай 1. МРТ головного мозга (аппарат Siemens, Magnetom Aera 1,5 T), импульсная последовательность T2 FLAIR, аксиальный срез: лакунарный инфаркт (указан стрелкой) в стриокапсулярной области неуточненных сроков давности (на основе критериев STRIVE)

вых значений ХС ЛНП после выписки из стационара амбулаторно инициирована терапия инклисираном (подкожная инъекция 284 мг однократно и в дальнейшем по схеме — через 3 месяца и далее каждые 6 месяцев). Спустя 3 месяца после первой инъекции инклисирана пациент достиг целевых значений ХС ЛНП (0,77 ммоль/л), доля снижения данного параметра составила -67% от исходного перед назначением препарата.

Данный случай показывает важность междисциплинарного взаимодействия невролога и кардиолога. Проведенная неврологом оценка факторов риска ССО на амбулаторном приеме у пациента без "острой" неврологической патологии позволила своевременно выполнить эскалацию ГЛТ и маршрутизировать пациента в кардиологический стационар, где, помимо проведенного интервенционного лечения, была осуществлена оценка эффективности ГЛТ и своевременно принято решение о включении инклисирана в состав ГЛТ, что способствовало достижению должного результата: целевого уровня ХС ЛНП.

Описание клинического случая 2

Пациент Н., 1963 г.р., с 40 лет имеет артериальную гипертензию (АГ), в рамках стратификации рис-

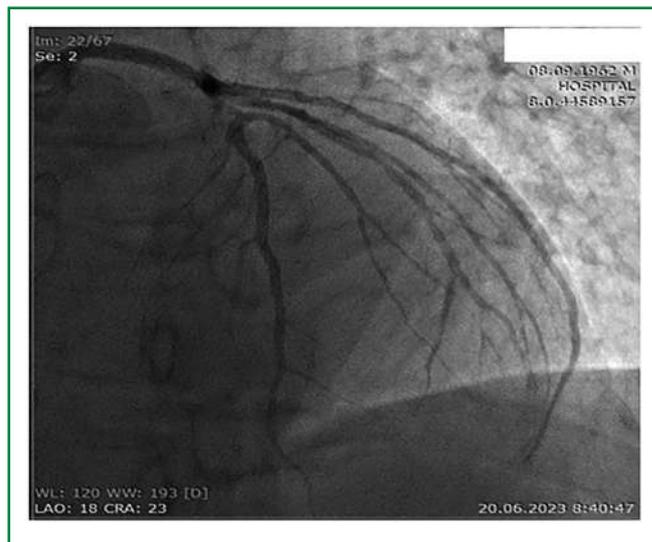


Рисунок 2. Клинический случай 1. Коронарография: стенозирующий коронаросклероз, стеноз проксимальной трети передней межжелудочковой ветви 90%

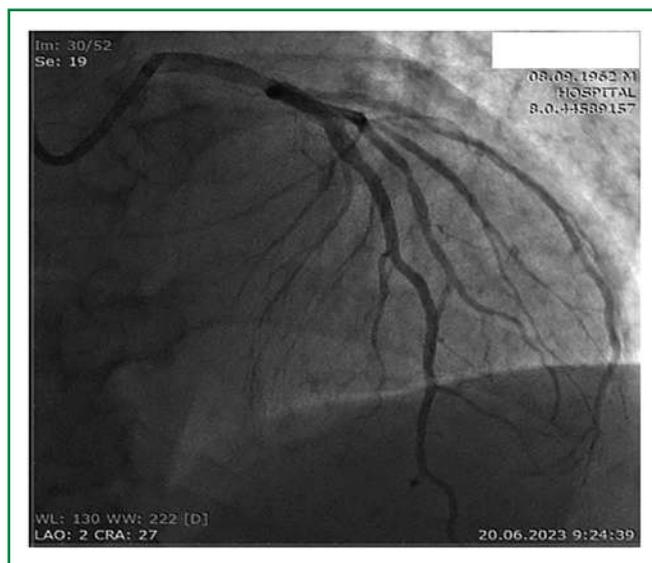


Рисунок 3. Клинический случай 1. Рентгенэндоваскулярная баллонная вазодилатация с имплантацией стента в проксимальную треть ПМЖВ, баллонная ангиопластика устья ДВ (d-2 мм)

ка оценивалась липидограмма (2005 г.) (рис. 4), назначались: модификация образа жизни, рамиприл 2,5 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут. Клиническая картина стенокардии напряжения впервые появилась в возрасте 43 лет при спортивных нагрузках высокой интенсивности, в связи с чем в плановом порядке в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова была выполнена КАГ (2007 г.): выявлены стенозы до 50% в проксимальном отделе передней нисходящей артерии (ПНА) и первой диагональной артерии (1ДА). В рамках

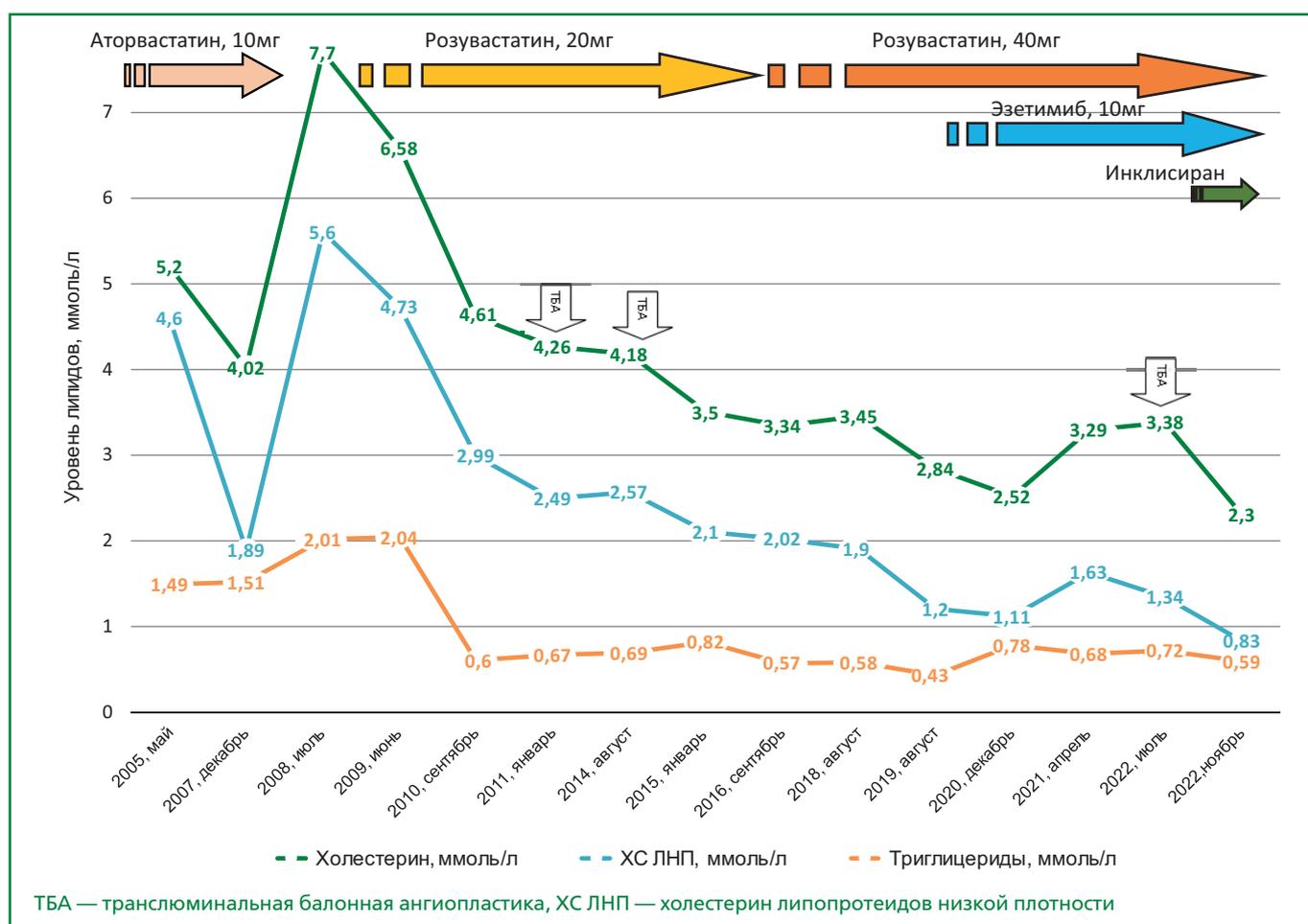


Рисунок 4. Клинический случай 2. Траектория липидов сыворотки крови, основные события и используемая гиполипидемическая терапия

комплексного обследования оценивалась липидограмма (см. рис. 4), отмечалась положительная динамика, но без достижения целевого уровня ХС ЛНП. Контроль липидограммы осуществлен через 12 месяцев — на фоне самостоятельной отмены пациентом ГЛТ — резкое повышение уровня липидов (2008 г.) (см. рис. 4). В 2009 г. повторное возникновение симптомов стенокардии при физической нагрузке, возобновлена ГЛТ (розувастатин 20 мг/сут), однако целевые значения ХС ЛНП в динамике не достигались. В 2011 г. пациент повторно обратился в НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, была выполнена КАГ с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием (УЗИ) ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и ПНА, выявлен стеноз в проксимальном сегменте ПНА до 67% без признаков пристеночного тромбоза, в терминальном отделе ствола ЛКА с переходом на устье ПНА — кальцинированная атеросклеротическая бляшка (АСБ), суживающая просвет до 65%, в среднем сегменте ствола ЛКА — АСБ с признаками надрыва покрышки, в среднем сегменте ПНА — стеноз до 30%. Учитывая анатомические факторы вы-

сокого риска неблагоприятного исхода, кардиологической командой принято решение о реваскуляризации. Проведена транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) со стентированием терминального отдела ствола ЛКА и проксимального сегмента ПНА стентом с лекарственным покрытием. Во время госпитализации впервые обнаружен мультифокальный атеросклероз. Кроме поражения коронарных артерий при проведении УЗИ обнаружено наличие гемодинамически незначимого атеросклероза левой подколенной артерии (25%), правой подключичной артерии (25%), правой общей сонной артерии (25%), левой общей сонной артерии (45%), правой позвоночной артерии (45%). Выполнена оценка липидного профиля, в том числе, проводилось исследование уровня липопротеина (а) (6,8 мг/дл — норма). В очередной раз фиксируется недостижение необходимого для пациента уровня ХС ЛНП (см. рис. 4). В 2014 и 2022 гг. на фоне ухудшения клинической картины повторно выполнялась реваскуляризация коронарных артерий. В 2017 г. на амбулаторном приеме у кардиолога ГЛТ была усилена (уве-

личение дозы розувастатина до 40 мг/сут. Контроль липидограммы (2018 г.) продемонстрировал положительную динамику, но целевой уровень ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л на тот период времени) не достигнут снова (см. рис. 4). В 2019 г. назначена комбинированная ГЛТ (розувастатин 40 мг/сутки, эзетимиб 10 мг/сут). Контроль липидограммы (2019, 2020 и 2021 гг.) продемонстрировал положительную динамику, целевой уровень ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л) достигался только при строгом соблюдении диеты, при ее послаблении – нет (см. рис. 4).

С учетом вышеприведенного анамнеза в августе 2022 г. кардиологом выполнена переоценка суммарного сердечно-сосудистого риска. Принимая во внимание клинически значимую ишемическую болезнь сердца (ИБС), повторные реваскуляризации миокарда, вероятную семейную гиперхолестеринемию (6 баллов по Голландским диагностическим критериям гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии с учетом неблагоприятной наследственности по 1 и 2 линии родства), мультифокальный атеросклероз, ХБП – риск пациента оценен как экстремальный (целевой уровень ХС ЛНП <1,0 ммоль/л). К лечению рекомендовано добавить (учитывая неэффективность 2-ой линии ГЛТ) инклисиран 284 мг подкожно в область живота, повторная инъекция через 3 месяца от первой, а затем каждые 6 месяцев. Пациент одним из первых в Российской Федерации получил первую инъекцию инклисирана в октябре 2022 г. При проведении контрольной липидограммы через 4 недели достигнут целевой уровень ХС ЛНП (см. рис. 4). Данную терапию пациент продолжает более года, наблюдается стойкое снижение ХС ЛНП менее 1,0 ммоль/л, определяемое при контрольных исследованиях.

Обсуждение

Представленные нами клинические наблюдения демонстрируют возможность эффективного использования инклисирана в реальной клинической практике у пациентов с различными проявлениями атеросклеротического поражения как коронарных, так и некоронарных артерий. К ключевым штрихам "портретов пациентов", которым в представленных наблюдениях потребовалась инициация терапии инклисираном, относятся: вторичная профилактика ССО, наличие интервенционного лечения атеросклероза артерий в анамнезе или потребность в настоящее время в таковом, исходно недостаточно интенсивная ГЛТ, поздний старт комбинированной ГЛТ, наличие сопутствующей цереброваскулярной патологии.

Национальные клинические рекомендации, основываясь на результатах рандомизированных клинических исследований ORION-9, 10, 11 [6], четко указывают, что пациентам очень высокого риска, не достигшим целевого уровня ХС ЛНП на фоне тера-

пии статинами в комбинации с эзетимибом, должна быть рассмотрена терапия инклисираном или ингибиторами PCSK9. Более того, указывается возможность инициации такой терапии одновременно с другими классами препаратов при уровне ХС ЛНП >5,0 ммоль/л [4]. Наблюдавшееся в клиническом случае 1 уменьшение уровня ХС ЛНП на 67% демонстрирует возможность снижения данного параметра в реальной практике применения инклисирана даже выше верхней границы доверительного интервала результатов, полученных в клинических исследованиях 3-й фазы (верхняя граница 95% доверительного интервала в исследовании ORION-10 составила -55,7%, в исследовании ORION-11 – -53,1% [7]). Именно в клинических ситуациях, схожих с представленными нами, неадекватный контроль дислипидемии может нивелировать усилия по вторичной профилактике ССО и церебральных катастроф. Так, например, отсутствие достижения целевого ХС ЛНП рассматривается как независимый фактор риска рестеноза после стентирования у пациентов с ИБС [8]. Данные реальной клинической практики по инициации терапии инклисираном в остром периоде ишемического инсульта показывают, что при выписке из стационара более половины пациентов с исходно выраженной дислипидемией достигают целевых значений ХС ЛНП [9].

В клиническом случае 2 низкая приверженность к ГЛТ приводила к отсутствию стабильного контроля дислипидемии. В клиническом случае 1 назначение комбинированной ГЛТ в одной таблетке и выбор инклисирана как препарата с режимом введения 1 раз в 6 месяцев могут рассматриваться в качестве ключевых (наряду с разъяснительной беседой с пациентом) факторов повышения приверженности к длительной ГЛТ. Четырехлетний период наблюдения пациентов из исследований ORION-1 и ORION-3 показал долгосрочную безопасность удержания низкого уровня ХС ЛНП (менее 1 ммоль/л), достигавшегося на фоне терапии инклисираном [10]. Терапия инклисираном также не влияет на риск внутримозгового кровоизлияния у пациентов, уже имеющих цереброваскулярную болезнь: результаты субанализа по оценке терапии инклисираном у 202 пациентов в исследованиях ORION-9, ORION-10 и ORION-11 позволяет сформулировать именно такое утверждение [11].

В клиническом наблюдении 1 у пациента выявлен АИГМ при наличии стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий, который не сопровождался анамнестически появлением очаговой неврологической симптоматики. Распространенность АИГМ увеличивается с возрастом и может составлять 8-28% в популяциях пациентов с деменцией и ранее перенесенным ИИ. Назначение адекватной ГЛТ может снижать риск появления новых АИГМ и развития ИИ [12,13].

В целом, с учетом первого опыта применения инклисирана в реальной клинической практике, утверж-

дение ведущих липидологов нашей страны о том, что появление инклизирана открыло новую эру в ГЛТ для общей популяции и для отдельных групп пациентов, выглядит совершенно обоснованным¹ [14].

Заключение

Представленные нами клинические наблюдения демонстрируют важность своевременного назначения ГЛТ адекватной мощности для снижения риска повтор-

¹ Общая характеристика лекарственного препарата инклизирин. РУ ЛП-№(000689)-(РГ-РУ). [Электронный ресурс]. (дата обращения: 17.12.2023).

References / Литература

1. Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2023;95(1):5-10 (In Russ.) [Бойцов С. А., Проваторов С. И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):5-10.] DOI:10.26442/00403660.2023.01.202038.
2. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007 (In Russ.) [Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007] DOI:10.15829/1728-8800-2021-3007.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al.; ESC Scientific Document Group. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471 (In Russ.) [Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации* 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
5. Wang N, Tall AR. A New Approach to PCSK9 Therapeutics. *Circ Res*. 2017;120(7):1063-1065. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.310610. 6. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, et al. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):577. DOI:10.3390/ph16040577.
7. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519. DOI:10.1056/NEJMoa1912387.

ных ССО. Инклизирин, как важный элемент комбинированной ГЛТ с преимуществом в виде более удобного режима применения, показал возможность эффективного и безопасного снижения уровня ХС ЛНП в реальной практике. Своевременная маршрутизация пациентов неврологом и кардиологом и дублирующий контроль адекватности коррекции факторов риска ССО могут играть ключевую роль в своевременной коррекции протокола вторичной профилактики кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

8. Li M, Hou J, Gu X, et al. Incidence and risk factors of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients from southern China. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):12. DOI:10.1186/s40001-022-00640-z.
9. Cherepianskiy MS, Ponomareva GM, Skiba IB, et al. Inclisiran in patients with acute ischemic stroke: first data. *Kardiologiya*. 2023;63(10):39-46 (In Russ.) [Черепянский М. С., Пономарева Г. М., Скиба Я. Б. и др. Первый опыт применения препарата инклизирин у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Кардиология*. 2023;63(10):39-46.] DOI:10.18087/cardio.2023.10.n2560.
10. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):109-119. DOI:10.1016/S2213-8587(22)00353-9.
11. Koenig W, Ray KK, Landmesser U, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with cerebrovascular disease: ORION-9, ORION-10, and ORION-11. *Am J Prev Cardiol*. 2023;14:100503. DOI:10.1016/j.ajpc.2023.100503.
12. Fu JH, Mok V, Lam W, et al. Effects of statins on progression of subclinical brain infarct. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(1):51-6. DOI:10.1159/000313614.
13. Yanishevskiy SN, Skiba IB, Polushin AY. Statins in patients with acute ischemic stroke: when we should start therapy? "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(1):16-28 (In Russ.) [Янишевский С. Н., Скиба Я. Б., Полушин А. Ю. Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию? *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):16-28.] DOI:10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28.
14. Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, et al. Inclisiran — a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologiya*. 2022;62(6):57-62 (In Russ.) [Воевода М. И., Гуревич В. С., Ежов М. В. и др. Инклизирин — новая эра в гипохлипидемической терапии. *Кардиология*. 2022;62(6):57-62.] DOI:10.18087/cardio.2022.6.n2115.

Сведения об Авторах/About the Authors

Скиба Ярослав Богданович [Iaroslav B. Skiba]
eLibrary SPIN 1273-0742, ORCID 0000-0003-1955-1032
Мензоров Максим Витальевич [Maksim V. Menzorov]
eLibrary SPIN 1277-7843, ORCID 0000-0002-6000-4850
Пучек Виктория Дмитриевна [Viktoria D. Puchek]
ORCID 0009-0000-1643-1110

Бучин Игорь Михайлович [Igor M. Buchin]
ORCID 0009-0008-1694-0810
Поляков Иван Иванович [Ivan I. Polyakov]
ORCID 0009-0008-7180-7609
Мензорова Елена Николаевна [Elena N. Menzorova]
ORCID 0009-0008-7914-4141

Место агонистов имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертонии

Небиеридзе Д. В.*, Сафарян А. С., Иванова Е. И., Поддубская Е. А.

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

Обзор посвящен одному из самых дискуссионных вопросов современной антигипертензивной терапии – роли симпатолитиков нового поколения – селективных агонистов I1-имидазолиновых рецепторов (АИР). В современных европейских рекомендациях АИР (моксонидин и рилменидин) наряду с другими препаратами центрального действия (резерпин, альфа-метилдопа, клонидин), в основном предназначены для дополнительной терапии в редких случаях резистентной гипертонии, когда другие варианты лечения оказались неэффективными. Тем не менее, АИР неизменно находят свое место в российских рекомендациях по лечению артериальной гипертонии (АГ). Этот класс препаратов рекомендуется пациентам с АГ в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и ожирением. Отмечается, что важное свойство АИР заключается в положительном влиянии на углеводный и липидный обмен. Эта информация основана на анализе российских и зарубежных исследований, которые убедительно свидетельствуют о том, что этот класс препаратов не только обеспечивает адекватный и долгосрочный контроль артериального давления, но и обладает указанными выше положительными плейотропными (метаболическими) эффектами. При этом АИР значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для препаратов центрального действия старого поколения. Таким образом, АИР прочно вошли в клиническую практику в России для лечения пациентов с АГ в определенных клинических ситуациях.



Ключевые слова: агонисты имидазолиновых рецепторов, антигипертензивная терапия, метаболические эффекты.



Для цитирования: Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С., Иванова Е. И., Поддубская Е. А. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертонии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):603-606. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2943. EDN KJSUTF

Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of arterial hypertension

Nebieridze D. V.*, Safaryan A. S., Ivanova E. I., Poddubskaya E. A.

National medical research center for therapy and preventive medicine, Moscow, Russia

The review is devoted to one of the most controversial issues of modern antihypertensive therapy – the role of new generation sympatholytics – selective I1-imidazoline receptor agonists (AIRs). In modern European recommendations, AIR (moxonidine rilmenidine), along with other centrally acting drugs (reserpine, alpha-methyldopa, clonidine), are mainly intended for additional therapy in rare cases of resistant hypertension, when other treatment options have been ineffective. Nevertheless, AIR invariably finds its place in Russian recommendations for the treatment of arterial hypertension (AH). This class of drugs is recommended for patients with AH in combination with metabolic syndrome and obesity. It is noted that an important property of AIR is its positive effect on carbohydrate and lipid metabolism. This information is based on an analysis of Russian and foreign studies, which convincingly indicate that this class of drugs not only provides adequate and long-term blood pressure control, but also has the above-mentioned positive metabolic effects. At the same time, AIRs are much less likely to cause side effects characteristic of older generation centrally acting drugs. Thus, AIRs have become firmly established in clinical practice in Russia for the treatment of patients with AH in certain clinical situations.

Keywords: imidazoline receptor agonists, antihypertensive therapy, metabolic effects.

For citation: Nebieridze D. V., Safaryan A. S., Ivanova E. I., Poddubskaya E. A. Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):603-606. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2943. EDN KJSUTF

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dneberidze@gnicpm.ru

Received/Поступила: 14.08.2023

Review received/Рецензия получена: 16.09.2023

Accepted/Принята в печать: 22.12.2023

Введение

Препараты центрального действия были одними из первых классов антигипертензивных препаратов, применявшихся в клинической практике. Это было вполне естественно, поскольку согласно нейрогенной

теории Г.Ф. Ланга симпатической нервной системе (СНС) придавалось большое значение в патогенезе артериальной гипертонии (АГ) [1]. Однако, использование симпатолитиков первого поколения (клофелин, метилдопа, резерпин) для антигипертензивной терапии не оправдало себя, поскольку они часто вы-

зывали серьезные побочные эффекты, такие как сонливость, депрессия, сексуальные расстройства и феномен рикошета. Поэтому, их в основном применяют либо при гипертонических кризах, либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости.

Тем не менее, попытки создания новых, эффективных и безопасных симпатолитиков не прекращались. Тем более, когда выяснилось, что активация СНС приводит не только к повышению артериального давления (АД), но и к ряду других негативных эффектов: гипертрофии миокарда, дисфункции эндотелия, активации тромбоцитов, инсулинорезистентности и дислипидемии, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [2, 3]. Таким образом, создание новых, эффективных и безопасных препаратов центрального действия имело значение не только с точки зрения адекватного контроля АД, но и эффективного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием их селективных агонистов появилась перспектива применения новых, эффективных и безопасных симпатолитиков. Было установлено, что I1-имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции АД — в головном мозге и почках [4]. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Эти рецепторы реагируют не на катехоламины, а на химические соединения, сходные с имидазолином. В связи с этим они получили название имидазолиновых рецепторов. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга приводит к модуляции симпатических импульсов и снижению АД, а в почках — замедлению реабсорбции натрия и воды.

Имея схожее с имидазолином строение, антагонисты I1-имидазолиновых рецепторов (АИР) связываются с указанными рецепторами. Связываясь с рецепторами в головном мозге, они уменьшают симпатическую активность, приводя к снижению периферического сопротивления сосудов, активности ренин-ангиотензиновой системы и реабсорбции натрия и воды. Благодаря высокому сродству к имидазолиновым рецепторам, АИР практически не связываются с другими адренергическими рецепторами, например, с α_2 , вследствие чего в терапевтических дозах значительно реже, чем другие препараты центрального действия, вызывают побочные эффекты [5-7]. Как известно, именно со стимуляцией α_2 -адренорецепторов связано появление побочных эффектов как селективных (метилдопа), так и неселективных (клонидин) агонистов α_2 -адренорецепторов.

Антигипертензивные эффекты АИР

Появление селективных АИР стало значительным событием в антигипертензивной терапии, и после

долгого перерыва симпатолитики вновь вошли в кардиологическую практику [8]. Результаты российских и зарубежных исследований продемонстрировали антигипертензивную эффективность АИР, сопоставимую с основными классами антигипертензивных препаратов. Эффективность АИР была сопоставима как с симпатолитиками старого поколения (клонидин), так и с диуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами, антагонистами кальция, блокаторами ренин-ангиотензиноподобной системы [9].

Более того, в российском исследовании с применением суточного мониторирования АД моксонидин продемонстрировал сопоставимый с эналаприлом антигипертензивный эффект [10]. У больных АГ с метаболическим синдромом (МС) применение моксонидина и эналаприла показало сопоставимый эффект по изменению офисного, среднесуточного, среднесуточного и средненочного АД с одинаковой частотой достижения целевого АД. Вместе с тем, только моксонидин продемонстрировал дополнительное положительное влияние на повышенную вариабельность АД, способствовал нормализации суточного профиля АД, снижению утреннего подъема АД [10]. Тем не менее, в европейских рекомендациях по лечению АГ АИР не входят в список основных классов антигипертензивных препаратов [11]. В только что вышедших европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ представители АИР (моксонидин, рилменидин) наряду с другими представителями препаратов центрального действия (резерпин, альфа-метилдопа, клонидин), в основном предназначены для дополнительной терапии в редких случаях резистентной гипертензии, когда другие варианты лечения оказались неэффективными. Исключение составляет специфическая ситуация, как например использование метилдопа при беременности [12]. Такое место АИР в европейских рекомендациях объясняется тем, что для них в отличие от основных классов антигипертензивных препаратов не проводились исследования с использованием жестких конечных точек. Комментируя европейские рекомендации, российские эксперты придерживаются точки зрения о необходимости применения АИР при МС и инсулинорезистентности [13]. Более того, в российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ подчеркивается необходимость применения АИР при АГ с метаболическим синдромом или ожирением в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина, антагонистами кальция и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций [14-15]. МС и связанная с ним инсулинорезистентность представляют определенную проблему для антигипертензивной терапии. Известно, что инсулинорезистентность через активацию СНС приводит к повышенному АД, и достижение адекватного контроля АД невозможно без снижения инсулинорезистентности [12]. Именно таким эффектом обладают АИР.

Метаболические эффекты АИР

Благоприятное влияние АИР на углеводный обмен связано с тем, что имидазолиновые рецепторы регулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы [16]. Это было убедительно продемонстрировано в классическом исследовании с применением эугликемического клэмп-теста, в котором было показано снижение инсулинорезистентности моксонидином [17]. Снижение инсулинорезистентности — важная особенность действия АИР помимо антигипертензивного эффекта. В известном российском рандомизированном исследовании АЛМАЗ с участием 202 пациентов с инсулинорезистентностью сравнивалось влияние моксонидина и метформина на метаболизм глюкозы. Прием моксонидина способствовал снижению уровня глюкозы натощак, инсулинорезистентности, веса пациентов, а также повышению скорости утилизации глюкозы [6]. На фоне применения моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне метформина, но значительно снижался уровень инсулина. При этом отмечалось сопоставимое снижение индекса массы тела на фоне применения обоих препаратов. Указанные эффекты селективных АИР подтверждены и в ряде международных исследований. В крупном многоцентровом наблюдательном международном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome population), в которое были включены мужчины и женщины с признаками абдоминального ожирения и АГ I–III степени, оценивалась долгосрочная безопасность и эффективность моксонидина у пациентов с АГ и МС [18]. Моксонидин назначали в дозе 0,2–0,4 мг ежедневно в монотерапии (20%) или в комбинации (80%), когда предшествовавшая антигипертензивная терапия была недостаточной для достижения целевых значений АД в течение 6 мес. Систолическое и диастолическое АД снижалось в среднем на $24,5 \pm 14,3$ и $12,6 \pm 9,1$ мм рт.ст., соответственно. Отмечено также снижение массы тела, уровня глюкозы в плазме натощак, триглицеридов. В другом исследовании оценивалась эффективность моксонидина у пациентов с ожирением и АГ, плохо контролируемой при стандартной антигипертензивной терапии [19]. В результате исследования отмечено выраженное снижение как систолического, так и диастолического АД — после добавления моксонидина в дозе 0,4 мг к проводимой ранее терапии у 112 пациентов с ожирением. С другой стороны, была показана хорошая переносимость моксонидина. Данное исследование еще раз показало эффективность и безопасность моксонидина у пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями. В собственном исследовании оценивалось влияние моксонидина на инсулинорезистентность у пациентов с мягкой и умеренной АГ и компенсированным сахарным диабетом 2 типа [5]. Спустя 3 месяца лечения моксонидином уровни инсу-

лина и глюкозы в крови, определяемые через 2 ч после стандартного завтрака (эквивалент теста на толерантность к глюкозе), статистически значимо снижались. Эти результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого уровня глюкозы при лечении моксонидином требуется меньшее количество инсулина.

Представленные выше данные свидетельствуют о важных положительных метаболических эффектах АИР и характеризуют их как одних из предпочтительных классов антигипертензивных препаратов при МС. Не случайно, еще в 2007 г. в европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ АИР были отнесены к лучшему классу антигипертензивных препаратов в плане благоприятного влияния на чувствительность тканей к инсулину [20]. Тем не менее, как указывалось выше, в последних европейских рекомендациях (2018 и 2023 гг.) по лечению АГ АИР занимают скромное место и их использование рекомендуется в качестве дополнительной антигипертензивной терапии в редких случаях резистентной гипертензии когда другие варианты лечения оказались неэффективными.

Заключение

Таким образом, результаты российских и зарубежных исследований показали, что селективные агонисты I1-имидазолиновых рецепторов не только обеспечивают адекватный контроль АД, но и обладают рядом положительных метаболических эффектов. Вместе с тем в современных европейских рекомендациях АИР (моксонидин рилменидин) наряду с другими представителями препаратов центрального действия (резерпин, альфа-метилдопа, клонидин), в основном предназначены для дополнительной терапии в редких случаях резистентной гипертензии, когда другие варианты лечения оказались неэффективными. Тем не менее, российские эксперты придерживаются положительного мнения в плане применения АИР при лечении АГ, особенно в сочетании с МС и ожирением. Несмотря на отсутствие в рекомендациях АИР среди основных классов препаратов (в отличие от других классов препаратов для АИР не проводились исследования с использованием жестких конечных точек), есть основания для их назначения пациентам в определенных клинических ситуациях. При этом, надо учитывать противопоказания к назначению АИР: синдром слабости синусового узла, брадикардия <50 уд./мин, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, острый коронарный синдром.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Lang GF. Hypertension Monography. Moscow: Medgiz; 1950 (In Russ.) [Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз; 1950].
2. Esler M. Sympathetic nervous system: contribution to human hypertension and related cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 26 Suppl 2:S24-28.
3. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl F:F14-8.
4. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;230(1):232-236.
5. Nebieridze DV, Britov AN, Aparina TV, et al. Moxonidine — the modern drug of choice for hypertension and metabolic disorders. *Cardiology*. 1999;39(1):43-47 (In Russ.) [Небиеридзе Д. В., Бритов А. Н., Апарина Т. В. и др. Моксонидин — современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. *Кардиология*. 1999;39(1):43-47].
6. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):456-65. DOI:10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x.
7. Julius S, Gudbradson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertension*. 1991;9:983-986. DOI:10.1097/00004872-199111000-00001.
8. Nebieridze DV, Safaryan AS. Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3129 (In Russ.) [Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3129]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3129.
9. Shetty S, Bhoraskar A, Mohan JC, et al. Selective Imidazoline Receptor Agonists: redefining the role of centrally acting agents in management of hypertension. *Int J Adv Med* 2019;6(5):1688-94.
10. Gapon LI, Petelina TI, Zhevagina IA, Alexandrovich EL. Moxonidine in treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. *Medical alphabet*. 2019;1(3):17-22. (In Russ.) DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-17-22. [Гапон Л. И., Петелина Т. И., Жевагина И. А., Александрович Е. Л. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. *Медицинский алфавит*. 2019;1(3):17-22.] DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-17-22.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W et al.; Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953–2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
12. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480.
13. Nebieridze DV, Gapon LI, Rotar OP, et al. European recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in 2018: comments of the specialists of the Russian Heart Society. *Arterial hypertension*. 2018;24(6):602-622 (In Russ.) [Небиеридзе Д. В., Гапон Л. И., Ротарь О. П., и др. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(6):602-622]. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-6-602-622.
14. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
15. Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
16. Rosen P, Ohly P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. *J Hypertens Suppl*. 1997;15(1):S31-8. DOI:10.1097/00004872-199715011-00004.
17. Haenni A, Lithell HO. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens Suppl*. 1999;17(3):S29-35.
18. Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541689. DOI:10.1155/2013/541689.
19. Abellán J, Leal M, Hernández-Menárguez F, et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int Suppl*. 2005;(93):S20-4. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.09305.x.
20. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87. DOI:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.

Сведения об Авторах/About the Authors

Небиеридзе Давид Васильевич [David V. Nebieridze]
eLibrary SPIN 1834-9295, ORCID 0000-0002-5265-3164
Сафарян Ануш Сергеевна [Anush S. Safaryan]
eLibrary SPIN 4172-6428, ORCID 0000-0002-6104-8388

Иванова Елена Ильинична [Elena I. Ivanova]
eLibrary SPIN 2423-0507, ORCID 0000-0002-1282-6366
Поддубская Елена Александровна [Elena A. Poddubskaya]
eLibrary SPIN 2855-8335, ORCID 0000-0002-9155-9189

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: возможен ли депрескрайбинг?

Закиев В. Д.^{1*}, Воробьева Н. М.¹, Малая И. П.¹, Гвоздева А. Д.², Ткачева О. Н.¹

¹ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр" ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, Москва, Россия

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – сложный клинический синдром, характеризующийся плохим прогнозом. По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, более половины больных ХСН имеют сохранную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). До сих пор ни один класс препаратов не доказал своей эффективности в отношении улучшения прогноза этого заболевания. Несмотря на то, что в действующих клинических рекомендациях не поддерживается рутинное использование бета-адреноблокаторов (β-АБ) у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при отсутствии других показаний к ним, многие пациенты с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ принимают эти лекарственные средства необоснованно. В обзоре представлены данные исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности β-АБ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и их отмены. В большинство исследований включали больных ХСН с ФВ ЛЖ >40%, т.е. не только с сохраненной, но и с промежуточной ФВ ЛЖ. При этом лишь в единичных работах анализировали только пациентов с ФВ ЛЖ ≥50%. Если в ряде исследований реальной клинической практики и метаанализе таких исследований был продемонстрирован положительный эффект β-АБ при ХСН с ФВ ЛЖ >40%, то в рандомизированных клинических исследованиях и их метаанализах был выявлен либо незначительный положительный эффект, либо его отсутствие. В исследованиях с участием только пациентов с ФВ ЛЖ >50% показано либо отсутствие эффекта β-АБ, либо даже их негативное действие. К настоящему моменту опубликована одна работа, посвященная изучению отмены β-АБ у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и хронотропной недостаточностью, которое показало положительный эффект депрескрайбинга на переносимость физической нагрузки и качество жизни. Ввиду противоречивости данных требуется проведение хорошо спланированных исследований, направленных на изучение влияния β-АБ на симптомы и прогноз у больных ХСН с ФВ ЛЖ ≥50%. Перспективы депрескрайбинга β-АБ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ также требуют дальнейшего изучения и проведения рандомизированных клинических исследований, в т.ч. для определения групп пациентов, которым это может быть полезно.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса левого желудочка, бета-адреноблокаторы, депрескрайбинг.



Для цитирования: Закиев В. Д., Воробьева Н. М., Малая И. П., Гвоздева А. Д., Ткачева О. Н. Бета-блокаторы при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: возможен ли депрескрайбинг? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):607-613. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2987. EDN JMTTBF

Beta-blockers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: is deprescribing possible?

Zakiev V. D.^{1*}, Vorobyeva N. M.¹, Malaya I. P.¹, Gvozdeva A. D.², Tkacheva O. N.¹

¹Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Chronic heart failure (CHF) is a complex clinical syndrome characterized by poor prognosis. According to the Russian epidemiological study EPOHA-CHF, more than half of patients with CHF have preserved left ventricular ejection fraction (LV EF). However, no class of drugs has proven effectiveness in improving the prognosis of this disease. Although current clinical guidelines do not recommend the routine use of beta-blockers in CHF patients with preserved LV EF in the absence of other indications for them, many patients with CHF with preserved LV EF take these drugs unreasonably. The review presents the data from studies on the efficacy and safety of betablockers in CHF with preserved LV EF and its withdrawal.

Most studies included patient with LV EF >40%, a few of them analyzed only patients with LVEF ≥50%. Some studies of real clinical practice and meta-analysis of such studies demonstrated a positive effect of beta blockers in patients with LV EF > 40%, however randomized clinical trials and their meta-analyses revealed either a slight beneficial effect of beta-blockers. Studies involving only patients with LV EF ≥50% didn't show the beneficial effects of beta blockers. There is only one trial accessing the withdrawal of beta blockers in patients with CHF with preserved LV EF and chronotropic insufficiency. The study showed a positive effect of deprescribing on exercise tolerance and quality of life.

Due to controversial data, well-designed trials to examine the effect of beta-blockers on symptoms and prognosis in patients with CHF with LVEF ≥50% are required. Deprescribing of beta-blockers also require further assessment.

Keywords: chronic heart failure, preserved ejection fraction, beta-blockers, deprescribing.

For citation: Zakiev V. D., Vorobyeva N. M., Malaya I. P., Gvozdeva A. D., Tkacheva O. N. Beta-blockers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: is deprescribing possible? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):607-613. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2987. EDN JMТТBF

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zakiev739@gmail.com

Received/Поступила: 09.11.2023

Review received/Рецензия получена: 20.11.2023

Accepted/Принята в печать: 22.12.2023

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — сложный клинический синдром с симптомами и признаками, возникающими в результате любого структурного или функционального нарушения наполнения желудочков или выброса крови [1]. В настоящее время ХСН классифицируется по величине фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на 3 группы: с низкой (<40%), умеренно сниженной (промежуточной) (40-49%) и сохранной (\geq 50%) ФВ ЛЖ [1-3]. Длительное время при ХСН сохранной считали ФВ ЛЖ, равную или >40%, однако на сегодняшний день критерием сохранной ФВ ЛЖ является величина \geq 50%. Такое историческое несоответствие в классификации затрудняет интерпретацию результатов исследований, т.к. во многие из них включали пациентов с ФВ ЛЖ >40%, т.е. в анализ попадали и больные ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ.

По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, за 20 лет распространенность ХСН увеличилась с 6,1 до 8,2%, при этом прогноз пациентов по-прежнему остаётся неблагоприятным: медиана времени дожития при ХСН I-II функционального класса составляет 8,4 (95% доверительный интервал (ДИ): 7,8-9,1) года, а при ХСН III-IV функционального класса — всего 3,8 (95% ДИ: 3,4-4,2) года [4]. Более 50% больных ХСН имеют сохранную ФВ ЛЖ, при этом доля таких пациентов продолжает увеличиваться [4]. По данным российских регистров, 5-летняя выживаемость больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ составляет 74,4%, а средняя частота госпитализаций в течение года наблюдения — 16,2% [5].

В основе ХСН с сохранной и низкой ФВ ЛЖ лежат различные этиологические и патофизиологические механизмы, что требует разного подхода к лечению этих состояний [6]. Несмотря на широкую распространенность ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, до сих пор ни один класс препаратов не доказал свою эффективность в отношении улучшения прогноза этого заболевания [6]. В недавно опубликованном консенсусе экспертов Американской коллегии кардиологов для лечения ХСН с сохранной ФВ ЛЖ рекомендуется использовать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (дапаглифлозин или эмпаглифлозин), а так-

же ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, блокаторы рецепторов к ангиотензину и диуретики (у пациентов с задержкой жидкости) [7]. Однако, как показали исследования, эти препараты не снижали смертность пациентов, хотя и уменьшали частоту госпитализаций.

Эффективность различных бета-адреноблокаторов (β -АБ) при лечении ХСН с низкой ФВ ЛЖ была продемонстрирована в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [8-12], что нашло отражение в клинических рекомендациях — на сегодняшний день β -АБ являются одним из основных компонентов терапии ХСН с низкой ФВ ЛЖ, значительно улучшая прогноз больных. Однако при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ при отсутствии других показаний к β -АБ их назначение не рекомендовано [1, 2, 7].

С другой стороны, в реальной клинической практике и клинических исследованиях многие больные ХСН с сохранной ФВ ЛЖ всё же принимают β -АБ. Например, в исследовании PARAGON-HF β -АБ получали 80% пациентов, однако далеко не все из них имели показания к их назначению [13]. По данным В. Yim и соавт., 68% гериатрическим пациентам, госпитализированным в стационар по поводу ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, при выписке были назначены β -АБ, при этом только 60% из них они были показаны в связи с другими причинами, такими как нарушения ритма сердца или перенесенный инфаркт миокарда [14]. Согласно опросу, почти четверть врачей назначают β -АБ больным ХСН с сохранной ФВ ЛЖ без четких показаний к ним, в то же время 40% врачей не отменяют назначенные ранее β -АБ или делают это редко [15].

Обзор основных исследований бета-адреноблокаторов при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ

На сегодняшний день проведено несколько РКИ, посвященных изучению эффективности β -АБ при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. Эти исследования в основном были небольшими по численности или представляли собой вторичный анализ или субанализ данных более крупных исследований. В некоторых из них оценивали только "суррогатные" конечные точки (дистанцию

Таблица 1. Результаты некоторых рандомизированных клинических исследований β-АБ при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ

Исследование и год публикации	Продолжительность наблюдения	Количество участников с ХСН с сохранной ФВ	ЛС	ФВ, %	Основные результаты
Post-hoc анализ SENIORS, 2009 [12, 17]	Среднее (±SD) – 21±9,2 мес.	643	Небиволол vs плацебо	> 40	Отсутствие влияния на следующие события: <ul style="list-style-type: none"> Комбинированная конечная точка, включающая смерть от всех причин или сердечно-сосудистые госпитализации (ОтнР=0,82, 95% ДИ: 0,62-1,08) Смертность от всех причин (ОтнР=0,92, 95% ДИ: 0,61-1,36) Сердечно-сосудистая смерть (ОтнР=0,80, 95% ДИ: 0,49-1,32)
ELANDD, 2012 [26]	6 мес.	116	Небиволол vs плацебо	> 45	Меньшее увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы: <ul style="list-style-type: none"> Изменение в группе небиволола: +7,8±34,5 м, p=0,094 Изменение в группе плацебо: +33,54±63,8 м, p<0,001 Различие между группами: p=0,004
J-DHF, 2013 [16]	Медиана – 3,2 года	245	Карведилол vs без карведилола	> 40	Отсутствие влияния на следующие события: <ul style="list-style-type: none"> Комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть и неплановые госпитализации по поводу ХСН (ОР=0,90, 95% ДИ: 0,54-1,49) Общая смертность (ОР=0,99, 95% ДИ: 0,53-1,86) Ухудшение симптомов (ОР=0,88, 95% ДИ: 0,47-1,64) Комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть и незапланированные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин (ОР=0,77, 95% ДИ: 0,50-1,17)
Субанализ CIBIS-ELD, 2016 [27]	12 нед	Нет данных	Карведилол или бисопролол	> 45	Нет значимого изменения: <ul style="list-style-type: none"> Дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (+4 м, 95% ДИ: -8-16, p=0,52) Качества жизни по данным опросников SF-36 PFS (+1,1, 95% ДИ: 1,7-3,9, p=0,44), SF-36 PCS (+1,1, 95% ДИ: 0,1-2,2, p=0,08), SF-36 MCS (+0,4, 95% ДИ: 1,2-2,0, p=0,61)
Вторичный анализ TOPCAT, 2019 [18]	Медиана – 2,4 года	1761	β-АБ vs нет β-АБ	> 50	Повышение риска: <ul style="list-style-type: none"> Госпитализаций по поводу ХСН (ОтнР=1,74, 95% ДИ: 1,28-2,37, p<0,001) Отсутствие влияния на следующие события: <ul style="list-style-type: none"> Сердечно-сосудистая смертность, скорректированная по полу, возрасту, расе и сопутствующим заболеваниям (ОтнР=1,24, 95% ДИ: 0,85-1,79)
				45-49	Отсутствие влияния на следующие события: <ul style="list-style-type: none"> Госпитализации по поводу ХСН (ОтнР=0,68, 95% ДИ: 0,28-1,63) Сердечно-сосудистая смертность, скорректированная по полу, возрасту, расе и сопутствующим заболеваниям (ОтнР=0,62, 95% ДИ: 0,25-1,58)
β-АБ – бета-адреноблокаторы, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ЛС – лекарственное средство, ОтнР – отношение рисков, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал					

в тесте 6-минутной ходьбы, изменение концентрации натрийуретических пептидов (НУП), эхокардиографические показатели), а также включали в анализ больных ХСН с ФВ ЛЖ >40% (табл. 1).

Результаты этих исследований неоднозначные. Например, в J-DHF и SENIORS не было продемонстрировано значимого влияния β-АБ на сердечно-

сосудистую и общую смертность у больных ХСН с ФВ ЛЖ >40% [12, 16, 17]. В обоих РКИ частоту госпитализаций оценивали только в составе комбинированных конечных точек, причём в J-DHF учитывали незапланированные госпитализации по поводу ХСН и сердечно-сосудистых причин (в составе разных комбинированных конечных точек), а в SENIORS – неза-

планируемые госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами. При этом не было выявлено влияния β -АБ на риск всех комбинированных конечных точек.

Вторичный анализ исследования TOPCAT, из которого были исключены пациенты из России и Грузии, показал увеличение риска госпитализаций по поводу ХСН на 74% у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по сравнению с больными, не получавшими β -АБ (отношение рисков (ОтнР)=1,74, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,28-2,37, $p < 0,001$), при этом приём β -АБ не оказывал влияния на сердечно-сосудистую смертность [18]. В то же время среди пациентов с ФВ ЛЖ 45-49% увеличения риска госпитализаций по поводу ХСН у пациентов, принимавших β -АБ, не отмечено.

Заслуживает отдельного внимания опубликованный в 2018 г. метаанализ 11 РКИ, включивший 575 пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ и 244 пациента с сохранной ФВ ЛЖ [19]. У больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ β -АБ по сравнению с плацебо не влияли на риск общей смертности (ОтнР=1,79, 95% ДИ: 0,78-4,10; $p=0,17$), сердечно-сосудистой смертности (ОтнР=1,77, 95% ДИ: 0,61-5,14; $p=0,29$), госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (ОтнР=0,66, 95% ДИ: 0,37-1,18; $p=0,16$), а также комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность + госпитализации по сердечно-сосудистым причинам) (ОтнР=0,66, 95% ДИ: 0,38-1,15; $p=0,14$). У больных ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ терапия β -АБ была ассоциирована со снижением риска сердечно-сосудистой смертности на 52% (ОтнР=0,48, 95% ДИ: 0,24-0,97; $p=0,04$). Таким образом, результаты метаанализа указывают на то, что β -АБ не влияют на прогноз у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, но могут быть эффективны при ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ.

Данные исследований реальной клинической практики также противоречивы. Например, по данным F.M. Gomez-Soto и соавт., у 1085 больных ХСН со средней ФВ ЛЖ $58,7 \pm 3,2\%$ (из них 378 принимали бисопролол или карведилол) β -АБ снижали риск общей смертности на 63% (относительный риск (ОР)=0,37, 95% ДИ: 0,21-0,50), сердечно-сосудистой смертности на 69% (ОР=0,31, 95% ДИ: 0,18-0,45), а также частоту скорректированных по полу и возрасту госпитализаций (на 100 пациенто/лет) – 13,6 против 19,2 ($p < 0,001$) [20]. Однако следует отметить, что в группе β -АБ было больше пациентов с ишемической болезнью сердца или инсультом в анамнезе, хронической болезнью почек, дислипидемиями и курящих. В голландском исследовании (443 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ $> 40\%$) также было выявлено снижение риска смерти на 43% (ОтнР=0,57, 95% ДИ: 0,37-0,88, $p=0,01$) [21]. В крупном шведском регистре ХСН у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ β -АБ снижали риск смерти от всех причин всего на 7% (ОтнР=0,93, 95% ДИ: 0,86-0,996; $p=0,04$), но при этом не влияли на комбинированную конечную точ-

ку, включавшую смерть от всех причин и госпитализации по причине ХСН (ОтнР=0,98, 95% ДИ: 0,92-1,04; $p=0,46$) [22]. В то же время, по данным регистра OPTIMIZE-HF (4153 пациента с ХСН и ФВ ЛЖ $> 40\%$ после выписки из стационара) инициация терапии β -АБ не влияла на 1-летнюю смертность (ОтнР=0,94, 95% ДИ: 0,84-1,07), повторные госпитализации в течение 1 года (ОтнР=0,98, 95% ДИ: 0,90-1,06), а также на комбинированную точку, включавшую оба этих события (ОтнР=0,98, 95% ДИ: 0,91-1,06) [23]. По данным исследования CHS, среди 342 больных ХСН с ФВ ЛЖ $> 40\%$ применение β -АБ также не влияло на риск смерти от всех причин (ОтнР=0,56, 95% ДИ: 0,27-1,13) [24].

По данным метаанализа наблюдательных исследований и РКИ, опубликованного в 2016 г., β -АБ улучшали выживаемость больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ на 21% (ОР=0,79, 95% ДИ: 0,66-0,95) в 5 исследованиях с псевдорандомизацией ($n=12,315$) и на 30% (ОР=0,70, 95% ДИ: 0,52-0,94) в 6 исследованиях без псевдорандомизации ($n=15,275$), но не оказывали влияния на риск смерти (ОР=0,80, 95% ДИ: 0,61-1,05) в 3 РКИ ($n=1046$) [25]. Объединённый анализ показал, что в целом терапия β -АБ снижала риск смерти на 21% (ОР=0,79, 95% ДИ: 0,71-0,88).

Исследования также показали, что применение β -АБ при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ не улучшает симптомы и качество жизни пациентов. Например, в исследовании ELANDD у пациентов с ФВ ЛЖ $> 45\%$, получавших небиволол, был выявлен меньший прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при отсутствии различий по пиковому потреблению кислорода ($peakVO_2$) и качеству жизни [26]. В субанализе исследования CIBIS-ELD у больных ХСН с сохранной ФВ через 12 недель приема β -АБ (бисопролола или карведилола) также не было выявлено прироста дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и улучшения качества жизни по сравнению с исходным уровнем [27].

Имеются данные, что использование β -АБ при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ ассоциируется с повышением уровня НУП, а также не влияет на диастолическую функцию ЛЖ по данным эхокардиографии [18, 26-29]. Метаанализ 5 исследований, включивший 538 больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, не обнаружил влияния β -АБ на показатели тяжести ХСН (функциональный класс по NYHA, переносимость физической нагрузки, выраженную в метаболических эквивалентах, или уровень НУП в крови) по сравнению с контролем [30].

Таким образом, в большинство исследований включали больных ХСН с ФВ ЛЖ $> 40\%$, т.е. не только с сохранной, но и с промежуточной ФВ ЛЖ (согласно текущей классификации ХСН). При этом лишь в единичных работах анализировали только пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$. Если в ряде исследований реаль-

ной клинической практики и мета-анализе таких исследований был продемонстрирован положительный эффект β -АБ при ХСН с ФВ ЛЖ >40%, то в РКИ и их метаанализах был выявлен либо незначительный положительный эффект, либо его отсутствие. В исследованиях с участием только пациентов с ФВ ЛЖ >50% показано либо отсутствие эффекта β -АБ, либо даже их негативное действие. Кроме этого, результаты исследований необходимо интерпретировать с осторожностью из-за возможного наличия заболеваний (например, перенесенного ранее инфаркта миокарда), при которых β -АБ могут существенно улучшать прогноз [31]. Исходя из вышеизложенного, депрескرایбинг β -АБ у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, не имеющих других показаний для их назначения, представляется актуальным направлением для дальнейшего изучения влияния β -АБ на состояние и прогноз пациентов.

Возможность депрескرایбинга бета-адреноблокаторов при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ

Депрескرایбинг – это практика запланированной контролируемой отмены, замены и снижения дозы лекарственных средств. Он рассматривается как один из методов борьбы с полипрагмазией. Как общая концепция депрескرایбинг может быть представлен в нескольких режимах:

1) Отмена препарата, которая может выполнена как одномоментно, так и в режиме постепенного понижения дозы (tapering).

2) Снижение дозы до минимально эффективной или до признанной "низкой" (по данным клинических исследований), также в режиме постепенного снижения дозы (tapering).

3) Замена на более безопасный класс препаратов.

К настоящему моменту опубликована всего одна работа, посвященная изучению отмены β -АБ при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. Это проспективное многоцентровое РКИ PRESERVE-HR, в которое включили 52 пациента со стабильной ХСН с ФВ ЛЖ >50% и хронотропной недостаточностью, принимавших β -АБ не менее 12 недель (наиболее назначаемый β -АБ – бисопролол в медианной дозе 2,5 мг) [32, 33]. Пациенты были рандомизированы в группу отмены β -АБ и в контрольную группу (продолжение приема β -АБ). Через 30 дней после рандомизации в группе отмены β -АБ оказались больше частота сердечных сокращений (ЧСС) при пиковой нагрузке (127 против 97 уд/мин; $p < 0,001$) и значения пикового потребления кислорода (14,3 против 12,2 мл/кг/мин, $p < 0,001$). Кроме этого, было отмечено улучшение суррогатных показателей качества жизни и уменьшение конечно-диастолического давления в ЛЖ по данным эхокардиографии, однако значимых изменений уровня НУП, других эхокардиографических маркеров или когнитивных параметров не обнаружили.

Какова целесообразность применения бета-адреноблокаторов у больных ХСН с сохранной ФВ?

Существует широко распространенное мнение, что фармакологическое снижение ЧСС приносит пользу больным ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, поскольку снижение ЧСС способствует увеличению времени наполнения желудочков. Однако, экспериментальные данные не подтверждают эту точку зрения и свидетельствуют о том, что более низкая ЧСС за счет увеличения времени наполнения камер сердца увеличивает также давление наполнения и диастолическое напряжение на стенки ЛЖ, что усугубляет симптомы и снижает переносимость нагрузок [34]. Это может объяснить наблюдаемое в клинических исследованиях повышение уровня НУП и снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов, получающих β -АБ [26, 29]. Польза более высокой ЧСС у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ была продемонстрирована в исследовании *муРАСЕ*, в которое включали пациентов с имплантированным кардиостимулятором [35]. Более высокая базовая частота стимуляции приводила к улучшению качества жизни пациентов, снижению уровня NT-proBNP через 1 мес. ($p = 0,02$) и увеличению физической активности через 6 мес. и 1 год ($p = 0,02$) по сравнению с контрольной группой.

Использование β -АБ при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ может приводить к развитию хронотропной недостаточности. Хронотропная недостаточность определяется как неадекватное увеличение ЧСС во время физической нагрузки. По данным К. Smarz и соавт., хронотропная недостаточность была выявлена у 81% пациентов, принимающих β -АБ (среди которых 64% имели ХСН, из них более половины – ХСН с сохранной ФВ ЛЖ) [36]. При этом у пациентов, принимавших β -АБ, наличие хронотропной недостаточности ассоциировалось с более низкой переносимостью физической нагрузки независимо от дозы препарата. Однако, в небольшом исследовании, проведенном в клинике Mayo [37], у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ и хронотропной недостаточностью имплантация кардиостимулятора с целью увеличения ЧСС при физической нагрузке не приводила к улучшению переносимости физической нагрузки и была связана с увеличением частоты нежелательных явлений. Помимо этого, несмотря на то что воспаление и фиброз являются основными патогенетическими механизмами ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [38], ряд авторов рассматривает повышенный тонус симпатической нервной системы как один из возможных механизмов развития ХСН с сохранной ФВ ЛЖ у некоторых пациентов [39, 40]. Соответственно, логично предположить, что у этой группы пациентов β -АБ могут быть полезны. Однако в этом случае необходимо соблюдение баланса между влиянием на тонус симпатической нервной системы и хронотропной

недостаточностью, развитию которой может способствовать прием β -АБ.

Заключение

Таким образом, применение β -АБ у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ и связанное с этим снижение ЧСС, вероятно, может оказывать негативное влияние на симптомы и качество жизни и приводить к увеличению частоты госпитализаций по поводу ХСН. К тому же, большинство имеющихся исследований не позволяют уверенно судить об эффективности β -АБ у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ в виду того, что в них

также включали и пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ и сопутствующими заболеваниями, для которых β -АБ улучшают прогноз.

В связи с вышесказанным требуется проведение хорошо спланированных исследований, направленных на изучение влияния β -АБ на симптомы и прогноз у больных ХСН с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и на определение групп пациентов, которым эти средства могут быть полезны. Перспективы депрескрайбинга β -АБ при ХСН с сохранной ФВ ЛЖ также требуют дальнейшего изучения и проведения РКИ.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. DOI:10.1161/CIR.0000000000001063.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
3. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *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.
4. Polyakov D. S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study (in Russ.). *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. 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.
5. Drapkina O. M., Boytsov S.A., Omelyanovskiy V.V., et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4490. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4490.
6. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research Priorities for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020; 141(12):1001-1026. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
7. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1835-1878. DOI:10.1016/j.jacc.2023.03.393.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group*. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55. DOI:10.1056/NEJM199605233342101.
9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8. DOI:10.1056/NEJM200105313442201.
10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13. DOI:10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
11. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7. DOI:10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
12. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-25. DOI:10.1093/eurheartj/ehi115.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriprysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620. DOI:10.1056/NEJMoa1908655.
14. Yum B, Archambault A, Levitan EB, et al. Indications for β -Blocker Prescriptions in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(7):1461-1466. DOI:10.1111/jgs.15977.
15. Musse M, Lau JD, Yum B, et al. Physician Perspectives on the Use of Beta Blockers in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2023;193:70-74. DOI:10.1016/j.amjcard.2023.01.050
16. Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):110-8. DOI:10.1093/eurjhf/hfs141.
17. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2150-8. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.046.
18. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, et al. Association of β -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1916598. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.16598.
19. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al; Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35. DOI:10.1093/eurheartj/ehx564.
20. Gomez-Soto FM, Romero SP, Bernal JA, et al. Mortality and morbidity of newly diagnosed heart failure with preserved systolic function treated with β -blockers: a propensity-adjusted case-control populational study. *Int J Cardiol*. 2011;146(1):51-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.06.009.
21. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJ, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(3):280-6. DOI:10.1016/j.ejheart.2006.07.008.
22. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2014;312(19):2008-18. DOI:10.1001/jama.2014.15241.
23. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of betablockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):184-92. DOI:10.1016/j.jacc.2008.09.031.
24. Chan JD, Rea TD, Smith NL, et al. Association of beta-blocker use with mortality among patients with congestive heart failure in the Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J*. 2005;150(3):464-70. DOI:10.1016/j.ahj.2004.12.022.
25. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol*. 2017;228:4-10. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.239.
26. Conraads VM, Metra M, Kamp O, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(2):219-25. DOI:10.1093/eurjhf/hfr161.
27. Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G, et al; CIBIS-ELD Investigators and Project Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):140-149. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.008.
28. Harada E, Mizuno Y, Ishii M, et al. β -Blockers are associated with increased B-type natriuretic peptide levels differently in men and women in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;323(2):H276-H284. DOI:10.1152/ajpheart.00029.2022.

29. Bergström A, Andersson B, Edner M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):453-61. DOI:10.1016/j.ejheart.2004.02.003.
30. Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. Effect of beta-blockers on heart failure severity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):165-171. DOI:10.1007/s10741-020-10013-5
31. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
32. Palau P, Seller J, Domínguez E, et al. Beta-blockers withdrawal in patients with heart failure with preserved ejection fraction and chronotropic incompetence: Effect on functional capacity rationale and study design of a prospective, randomized, controlled trial (The Preserve-HR trial). *Clin Cardiol.* 2020;43(5):423-429. DOI:10.1002/clc.23345.
33. Palau P, Seller J, Domínguez E, et al. Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(21):2042-2056. DOI:10.1016/j.jacc.2021.08.073.
34. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(2):H672-9. DOI:10.1152/ajpheart.00547.2001.
35. Infeld M, Wahlberg K, Cicero J, et al. Effect of Personalized Accelerated Pacing on Quality of Life, Physical Activity, and Atrial Fibrillation in Patients With Preclinical and Overt Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The myPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8(3):213-221. DOI:10.1001/jamacardio.2022.5320.
36. Smarz K, Tysarowski M, Zaborska B, et al. Chronotropic Incompetence Limits Aerobic Exercise Capacity in Patients Taking Beta-Blockers: Real-Life Observation of Consecutive Patients. *Healthcare (Basel).* 2021;9(2):212. DOI:10.3390/healthcare9020212.
37. Reddy YNV, Koepp KE, Carter R, et al. Rate-Adaptive Atrial Pacing for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The RAPID-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(10):801-809. DOI:10.1001/jama.2023.0675.
38. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya.* 2023;63(3):3-12. (In Russ.). Areev Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. *Кардиология.* 2023;63(3):3-12. DOI:10.18087/cardio.2023.3.n2376.
39. Kaye DM, Nanayakkara S, Wang B, et al. Characterization of Cardiac Sympathetic Nervous System and Inflammatory Activation in HFpEF Patients. *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(2):116-127. DOI:10.1016/j.jacbts.2021.11.007.
40. Bengel FM. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Nerve-Wrecking Condition. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(4):669-671. DOI:10.1016/j.jcmg.2022.01.002.

Сведения об Авторах/About the Authors

Закиев Вадим Дмитриевич [Vadim D. Zakiev]

eLibrary SPIN 3631-6708, ORCID 0000-0003-4027-3727

Воробьева Наталья Михайловна [Natalya M. Vorobyeva]

eLibrary SPIN 3269-1397, ORCID 0000-0002-6021-7864

Малая Ирина Павловна [Irina P. Malaya]

eLibrary SPIN 7839-8835, ORCID 0000-0001-5964-5725

Гвоздева Анна Дмитриевна [Anna D. Gvozdeva]

eLibrary SPIN 6274-2097, ORCID 0000-0002-5684-9842

Ткачёва Ольга Николаевна [Olga N. Tkacheva]

eLibrary SPIN 6129-5809, ORCID 0000-0002-4193-688X

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии

Кобалава Ж. Д.^{1,2}, Писарюк А. С.^{1,2*}, Филькова А. А.^{3,4}, Тухсанбоев Ё. С.^{1,2},
Болдырева А. А.^{3,4}, Лазутова Д. П.^{3,4}, Мерай И. А.^{1,2}, Пантелеев М. А.^{3,4}

¹Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва, Россия

²ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия

³Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Традиционно оценка нарушений функции тромбоцитов использовалась врачами-гематологами для диагностики наследственных тромбоцитопатий (таких, как синдром Бернарда-Сулье, псевдоблезнь Виллебранда, тромбастения Гланцмана и др.), и приобретенных (симптоматических) тромбоцитопатий (возникающих при гемобластозах, уремии, циррозах печени и т.д.), а также для прогнозирования риска интраоперационного кровотечения в этих группах пациентов. Позже методы тестирования функции тромбоцитов стали использоваться врачами-кардиологами сначала в экспериментальных и клинических исследованиях, а затем много лет проводились попытки внедрения их в клиническую практику. В настоящее время появились данные об ассоциации гиперреактивных тромбоцитов с патогенезом развития сердечно-сосудистых событий и потенциальный спектр применения тестов расширился. При этом, несмотря на наличие различных согласительных документов о возможности оценки тромботического и геморрагического риска, мониторинга антитромбоцитарной терапии под контролем функции тромбоцитов, в том числе выпущенных российскими экспертами, остается много тонкостей и вопросов об аспектах их применения в реальной клинической практике (трудности разработки надежного алгоритма тестирования, большое количество заметных различий в параметрах анализа и интерпретации таких тестов, доказательная база и экономическая целесообразность рутинного использования). Кроме того, само понятие фенотипа тромбоцитов не имеет четкой концепции. Цель обзора – описать лабораторные методы оценки функциональной активности тромбоцитов на сегодняшний день, дать представление практикующему врачу-кардиологу о месте их применения и разобраться, что понимают под термином "фенотип тромбоцитов" ученые и врачи.

Ключевые слова: тестирование функции тромбоцитов, функциональная активность тромбоцитов, гиперреактивность тромбоцитов, фенотипы тромбоцитов, агрегометрия, проточная цитометрия, мониторинг антитромбоцитарной терапии.



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Ё. С., Болдырева А. А., Лазутова Д. П., Мерай И. А., Пантелеев М. А. Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):614-627. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2981. EDN KAAWKP

Platelet phenotypes and practical aspects of platelet function testing in cardiology

Kobalava Zh. D.^{1,2}, Pisaryuk A. S.^{1,2*}, Filkova A. A.^{3,4}, Tukhsanboev E. S.^{1,2}, Boldyreva A. A.^{3,4}, Lazutova D. P.^{3,4}, Meray I.^{1,2}, Pantelev M. A.^{3,4}

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²V. V. Vinogradov Moscow City Hospital, Moscow, Russia

³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

⁴Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

The assessment of platelet dysfunction is usually used by hematologists to diagnose inherited (such as Bernard-Soulier syndrome, platelet-type-von Willebrand disease, Glanzmann thrombasthenia, etc.), and acquired (symptomatic) platelet disorders (in hemoblastoses, uremia, liver cirrhosis, etc.), as well as to predict the risk of intraoperative bleeding in these groups of patients. Later, laboratory platelet function tests began to be used by cardiologists, first in experimental and clinical studies. In further years, attempts were made to introduce them into clinical practice. Current data show association between platelet hyperreactivity and pathogenesis of cardiovascular events. At the same time, despite the various consensus papers on assessing thrombotic and bleeding risk, monitoring antiplatelet therapy, including those published by Russian experts, in practice there are many subtleties and questions about the practical aspects of using laboratory tests. In addition, the definition of platelet phenotype does not have a clear concept. The review purpose was to describe laboratory methods for assessing the platelet function, to give more information to cardiologists about its practical value and to understand what basic scientists and physicians mean by the term "platelet phenotype".

Keywords: platelet function testing, platelet function, platelet hyperreactivity, platelet phenotypes, aggregometry, flow cytometry, guided antiplatelet therapy.

For citation: Kobalava Zh. D., Pisaryuk A. S., Filkova A. A., Tukhsanboev E. S., Boldyreva A. A., Lazutova D. P., Meray I., Pantelev M. A. Platelet phenotypes and practical aspects of platelet function testing in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):614-627. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2981. EDN KAAWKP

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): pisaryuk_as@pfur.ru

Received/Поступила: 29.10.2023

Review received/Рецензия получена: 01.12.2023

Accepted/Принята в печать: 22.12.2023

Введение

За последние десятилетия медицинское сообщество стало свидетелем значительного улучшения исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, несмотря на это ишемическая болезнь сердца (ИБС) в результате атеросклероза коронарных артерий продолжает оставаться основной причиной сердечно-сосудистой смерти в России¹ и во всем мире². Для первичной профилактики (в отдельных случаях) и вторичной профилактики и лечения назначают антитромбоцитарную терапию (АТТ), мишенью которой является тромбоцит. При этом в реальной клинической практике при назначении АТТ о функции тромбоцитов мало что известно и, как правило, рутинно какая-либо другая информация, кроме количества тромбоцитов, не используется. В это же время число методов лабораторной диагностики функциональной активности тромбоцитов достаточно велико, а спектр потенциального применения их в кардиологии достаточно широк: от стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний и назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной профилактики до оценки ишемического/геморрагического риска и мониторинга АТТ. При этом повсеместно используется понятие "гиперреактивных" тромбоцитов и протромботического фенотипа тромбоцитов, которые не являются общепринятыми терминами и многими учеными и врачами понимаются по-разному.

В этой статье обсуждаются такие ключевые понятия, как фенотип тромбоцитов и что известно про разные фенотипы тромбоцитов на сегодняшний день, рассматриваются доступные в настоящее время методы тестирования функции тромбоцитов (ТФТ), их достоинства, ограничения и доказательная база; а также области применения этих методов в кардиологии, наличие рекомендательных документов, целесообразность использования и будущие перспективы.

Фенотип и гиперреактивность тромбоцитов в кардиологии

В общепринятом смысле под "фенотипом" понимают наблюдаемый или измеряемый феномен, который проявляет биологический организм в результате взаимодействия его генотипа и окружающей среды [1, 2]. Тромбоциты могут иметь различные функциональные состояния, а также могут взаимодействовать с другими клетками (рис. 1). Термин "фенотип тромбоцитов" чаще всего в литературе используется для описания параметров, которые оцениваются при анализе неактивированных тромбоцитов, таких как их размер, морфологические особенности, количество рецепторов, внутриклеточных гранул (рис. 2), содержание в крови молодых ретикулярных форм и т.д. Однако, это не единственное определение данного термина, в литературе встречаются и другие трактовки, так, "фенотип тромбоцитов" используют для описания свойств единичных тромбоцитов или даже субпопуляций тромбоцитов, которые отличаются от находящихся в состоянии покоя [3], при этом определенные состояния тромбоцитов мо-

¹ Federal State Statistics Service (Rosstat) (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Available from: <https://rosstat.gov.ru/>

² World Health Organization. Noncommunicable diseases progress monitor 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000490>

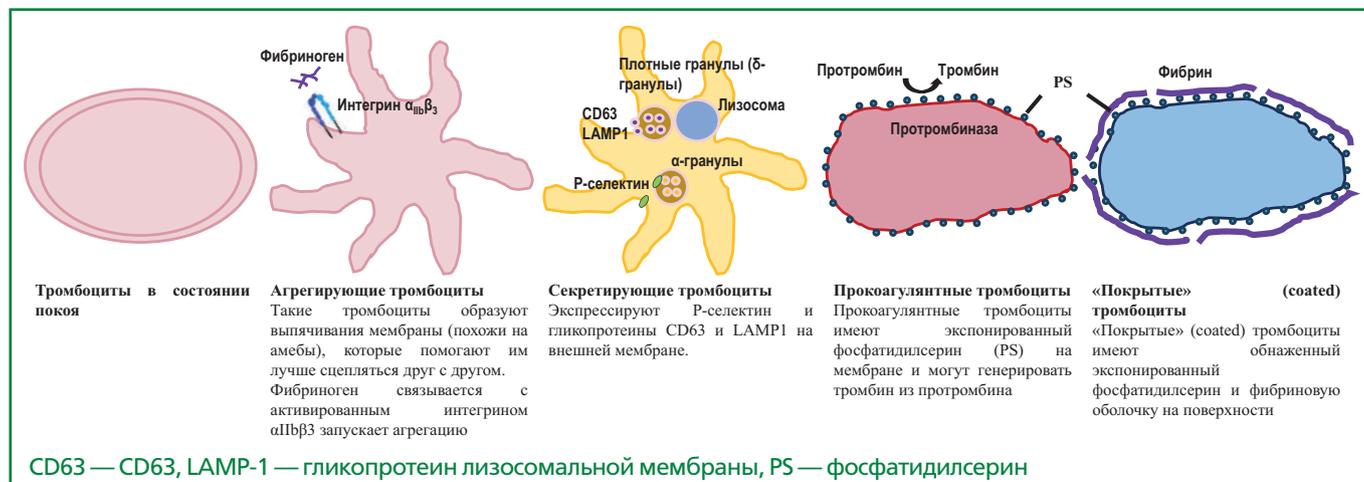
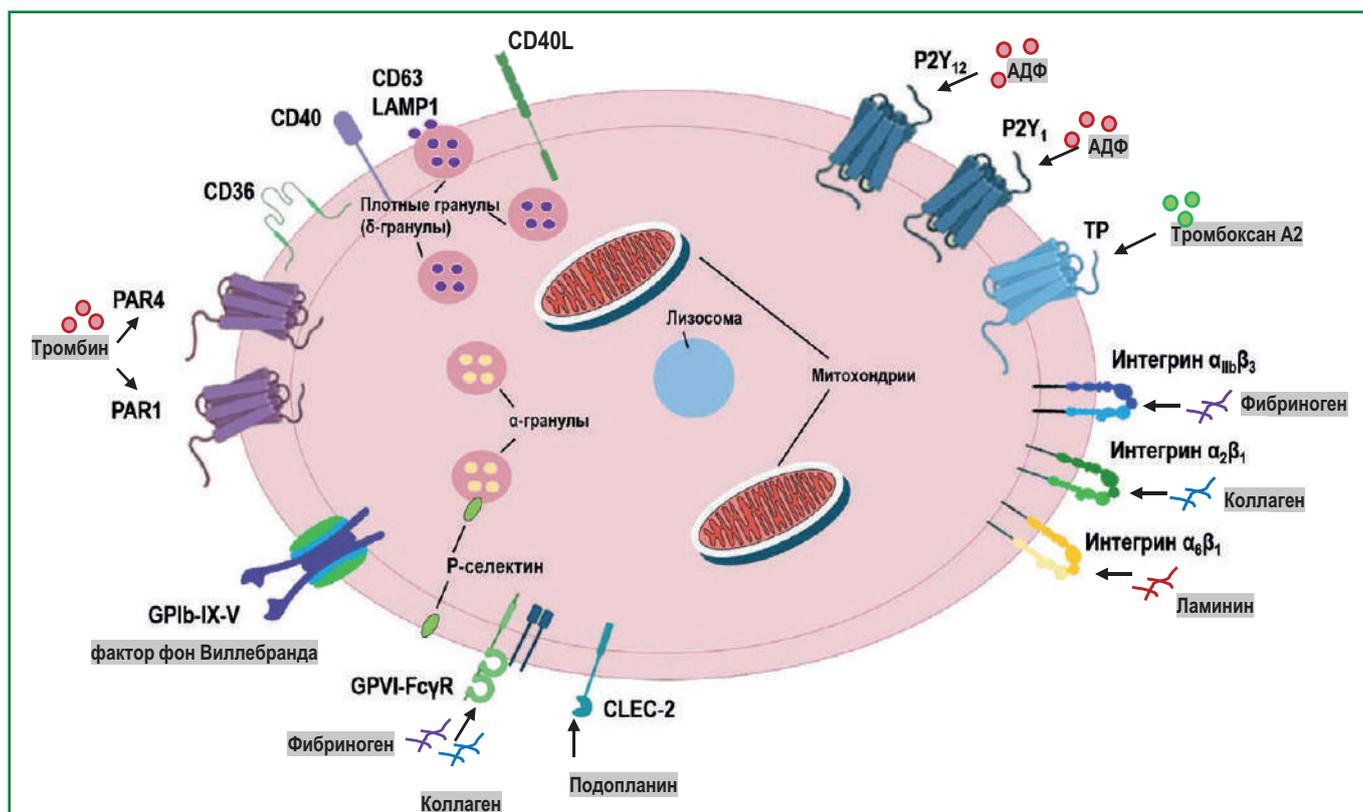


Рисунок 1. Тромбоциты в различных состояниях при формировании тромба



CD40 — CD40, CD40L — CD40 лиганд, CD63 — CD63, CD36 — CD36, CLEC2 — лектиноподобный рецептор 2 С-типа, GPIb-IX-V — гликопротеиновый комплекс 1b-IX-V, GPIIb-IIIa — гликопротеин IIb-IIIa, GPIIb-IIIa — гликопротеин VI, LAMP-1 — гликопротеин лизосомальной мембраны, PAR4 — активируемый протеазой рецептор 4, PAR1 — активируемый протеазой рецептор 1, TP — рецепторы тромбксана, АДФ — аденозиндифосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, TXA2 — тромбоксан А2

На рисунке изображены некоторые рецепторы тромбоцита, участвующие в его активации:

- Рецепторы адгезии (интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$, интегрин $\alpha_2\beta_1$, интегрин $\alpha_6\beta_1$ и комплекс гликопротеиновый комплекс Ib-IX-V) взаимодействуют со своими лигандами (например, коллаген и фактор фон Виллебранда) для начала активации.
- Рецепторы P2Y_{12} и P2Y_1 и рецепторы TP к TXA2 активируются при взаимодействии с растворимыми вторичными агонистами — АДФ и TXA2. Взаимодействие АДФ с рецепторами P2Y_{12} играет центральную роль в устойчивой активации гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, ведущих к стабильному формированию агрегата тромбоцитов.
- Гликопротеиновый рецептор VI — ключевой рецептор коллагена, непосредственно участвующий в активации тромбоцитов в зоне повреждения сосудистой стенки, активирующий рецептор семейства лектиновых типа C2 (CLEC2), в том числе, опосредованно может усиливать активацию тромбоцитов.
- Тромбин — белок, образующийся в результате работы плазменного звена свертывания, активирует тромбоцит через рецепторы PAR1 и PAR4.
- В цитоплазме тромбоцита содержатся три типа гранул: альфа-гранулы, плотные гранулы (δ-гранулы) и лизосомы. Альфа-гранулы преимущественно содержат белки такие, как факторы свертывания (фактор V и фактор Виллебранда), адгезионные белки (тромбоспондин, Р-селектин, фибриноген, фибронектин, витронектин), а также большое количество медиаторов воспаления и ангиогенеза (тромбоцитарный фактор 4, интерлейкин-8, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов). Внешняя мембрана гранул содержит Р-селектин и интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$. Это позволяет тромбоциту усилить свою адгезионную и агрегационную способность после секреции альфа-гранул. Плотные гранулы преимущественно содержат низкомолекулярные вещества, такие как АДФ/АТФ, кальций, магний, серотонин, на мембранах плотных гранул содержатся мембранные белки (CD63 и др.). В тромбоцитарных лизосомах содержатся кислые гидролазы такие, как катепсины, галктозидаза, арилсульфатаза, кислая фосфатаза, на мембранах лизосом находятся мембранные белки (CD63, LAMP-1 и др.).
- Поверхностные молекулы CD40, CD40L, CD36 могут быть участниками патологической активации тромбоцитов, есть данные о их связи с различными заболеваниями.

Рисунок 2. Схематическое строение тромбоцита

гут быть ассоциированными с развитием различных болезней [4-6]. Известно, что изменения протеома тромбоцитов и клеточной архитектуры на молекулярном уровне влияют на размер, морфологию тромбоцита, реактивность и другие свойства, повышающие или подавляющие функцию тромбоцитов в различных обстоятельствах. Некоторые научные коллективы называют фенотипом как показатели функции тромбоцитов, то есть их способность к активации (адгезии, агрегации, секреции, участие в коагуляционных реакциях, взаимодействие с другими клетками), так и особенности внутриклеточной сигнализации (в том числе определенный "протеом"). В литературе можно встретить упоминания следующих фенотипов тромбоцитов: тромбоциты в состоянии покоя ("quiescent"), тромботический ("thrombotic"), прокоагулянтный ("procoagulant"), фиксированный ("primed"), рефрактерный ("refractory"), истощенный ("exhausted"), раздраженный ("angry"), клейкий ("sticky"), воспаленный ("inflamed") и другие [3]. При этом у одного и того же пациента в один момент времени могут быть выявлены разные популяции тромбоцитов, например, на рис. 1 показаны тромбоциты в различных состояниях, которые можно обнаружить у пациента при формировании тромба. В тоже время некоторые авторские коллективы под фенотипом могут понимать особенности популяций тромбоцитов, выявленные при определенной патологии, и это не всегда наследственные тромбоцитопатии (при которых происходит реализация мутационных изменений в генотипе), описаны "фенотип тромбоцитов при инфаркте миокарда", "фенотип тромбоцитов при сахарном диабете" и др. (табл. 1 в приложении).

Однако общепринятого понимания происхождения и значения фенотипических вариаций тромбоцитов нет, они не имеют четкой концепции на сегодняшний день, также как и нет универсального определения термина "фенотип тромбоцитов", что приводит к постоянной терминологической путанице и спорам.

Под гиперреактивностью тромбоцитов чаще всего понимают профиль, получаемый при проведении оптической турбидиметрической агрегометрии (называемую также световой трансмиссионной агрего-

метрией (СТА)), при индуцировании агрегации тромбоцитов до определенного уровня у пациентов, которые не получают АТТ [7]. Есть также понятие "высокая остаточная реактивность тромбоцитов" (ВОРТ), которое подразумевает под собой резистентность к антиагрегантной терапии и проявляется агрегацией тромбоцитов при стимуляции агонистами, которой не должно быть, так как рецепторы к ним должны быть заблокированы [7, 8]. В 2013 г. J. S. Berger и соавт. стали называть "фенотипом гиперреактивных тромбоцитов" популяцию тромбоцитов, у которых при проведении СТА (Chronolog, Havertown, PA, USA) во время совместной стимуляции субмаксимальными концентрациями адреналина и серотонина, выявляли профиль с индуцированной агрегацией тромбоцитов до уровня, превышающего наблюдаемый при применении любого из агонистов отдельно [9]. У субъектов с повышенной (>60%) агрегацией тромбоцитов как к одному адреналину, так и адреналину в сочетании с серотином, наблюдалось повышенное поглощение серотонина тромбоцитами, а также количество переносчиков и сродство к ним. В популяции здоровых субъектов совместная стимуляция субмаксимальными концентрациями адреналина и серотонина выявляла подгруппу индивидуумов с гиперреактивным профилем агрегации тромбоцитов, который был связан с изменениями функции серотонина в тромбоцитах. В 2018 г. M. K. Ruugunen с соавт. провели дополнительное исследование гиперреактивности тромбоцитов в когорте пациентов Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) [10]. Авторы измеряли функцию тромбоцитов при помощи СТА, используя в качестве активаторов коллаген, аденозиндифосфат (АДФ), и адреналин в разных концентрациях. В результате этого исследования выяснилось, что гиперреактивность тромбоцитов на фоне стимуляции АДФ в концентрации 1,0 мкмоль/л значимо ассоциировалась с развитием ишемического инсульта (относительный риск (ОР) 1,68 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,13-2,50], $p=0,011$). В тоже время не было выявлено связи с развитием событий у пациентов с профилем тромбоцитов, получаемым при стимуляции коллагеном или адреналином в различных концентрациях. Позднее под гиперреактивностью тромбоцитов стали понимать также и по-

Таблица 1. Пороговые значения для высокой (остаточной) и низкой реактивности тромбоцитов [12]

Методика исследования	Высокая (остаточная) реактивность тромбоцитов	Низкая реактивность тромбоцитов
VerifyNow P2Y ₁₂	≥208 PRU	≤85 PRU
VerifyNow ACK	≥550 ARU	-
Multiplate Analyzer	≥46 U	≤18 U
VASP	≥50% PRI	≤16% PRI
TEG platelet mapping P2Y ₁₂	≥47 mm	≤31 mm
ACK – ацетилсалициловая кислота, PRU – P2Y ₁₂ reaction units (P2Y ₁₂ единицы реактивности), ARU – aspirin reaction units (единицы реактивности на ACK), U – единицы, % PRI – platelet reactivity index (индекс реактивности тромбоцитов), TEG – ТЭГ (тромбоэластография), VASP – vasodilator-stimulated phosphoprotein фосфорилирование вазодилатор-стимулированного фосфопротеина		

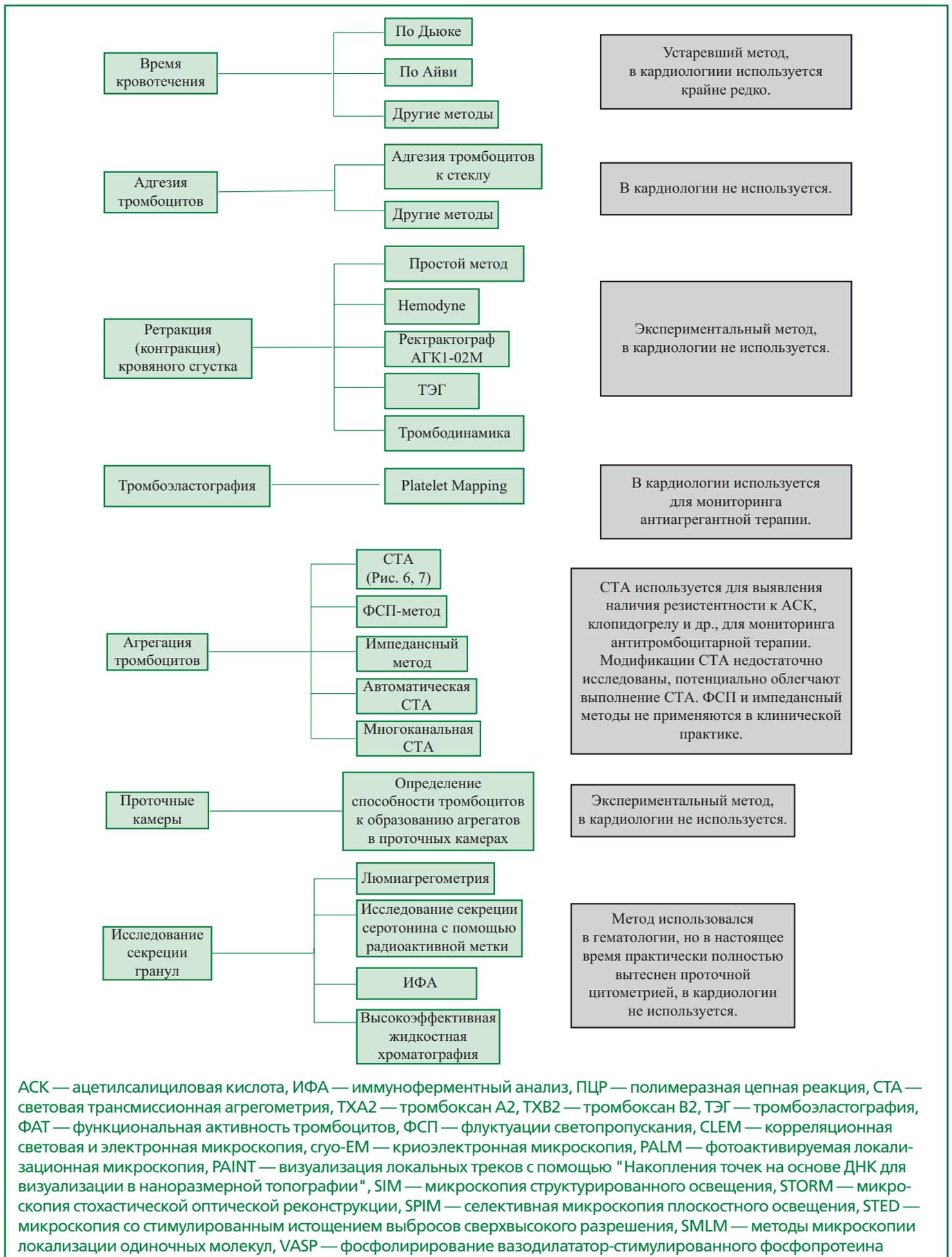


Рисунок 3. Методы тестирования функции тромбоцитов

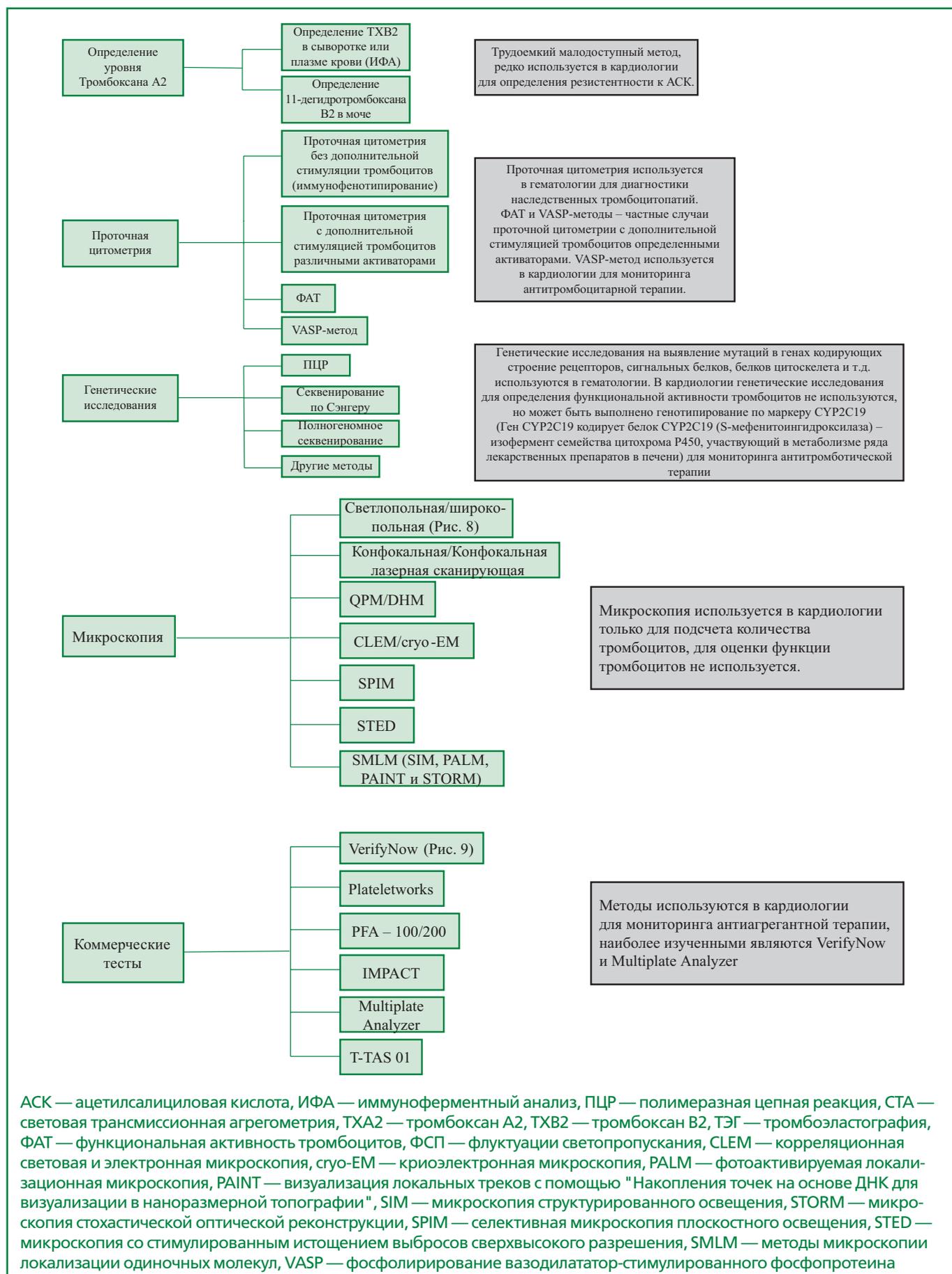


Рисунок 3. Методы тестирования функции тромбоцитов

вышение уровня разных маркеров активации тромбоцитов: микровезикулы тромбоцитов (PMPs — platelet microparticles), метаболитов тромбоксана A2 (TXA2), растворимой формы P-селектина, CD40L тромбоцитарного происхождения [11], а затем и данные цитометрии и даже выявленные полиморфизмы генов [7]. Таким образом, понятие "гиперреактивных" тромбоцитов является достаточно широким и может включать в себя как изменение функции, выявленное простыми тестами, так и более сложные отклонения, при этом в клинической практике исследования по изучению влияния "гиперреактивности" тромбоцитов на то или иное явление крайне разнородны и с трудом поддаются обобщению.

Таким образом, "гиперреактивность тромбоцитов" скорее обобщенное понятие и может быть использовано в широком смысле, но не подходит для планирования и реализации научных исследований в отличие от термина "ВОРТ" (в некоторых источниках высокая реактивность тромбоцитов — high platelet reactivity (HPR)) и термина "низкая реактивность тромбоцитов" (low platelet reactivity LPR), которые уже имеют клинически подтвержденные и стандартизованные методики определения и пороговые значения (табл. 1) [8, 12]. Термин "фенотип тромбоцитов" нуждается в фундаментальном переосмыслении и создании общей концепции.

Методы оценки тромбоцитарного звена в кардиологии

К методам оценки тромбоцитарного звена в клинической практике относят количественные и морфо-

логические тесты: клинический анализ крови (подсчет количества тромбоцитов, определение среднего объема тромбоцита (MPV — mean platelet volume), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW — platelet distribution width), % крупных тромбоцитов) и микроскопическое исследование мазка периферической крови (подсчет количества тромбоцитов, определение размера и морфологических особенностей тромбоцитов) и функциональные тесты (рис. 3, табл. 2 в приложении)

Практические аспекты, доказательная база и перспективы применения методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии

В клинических рекомендациях по кардиологической патологии указано, что всем пациентам кардиологического профиля вне зависимости от приема АТТ при первичном обследовании следует выполнять клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов [13], а при выявлении тромбоцитопении необходимо выполнить микроскопическое исследование мазка периферической крови с подсчетом количества тромбоцитов глазом (по Фолио)³. В случае подтверждения тромбоцитопении после микроскопического исследования, пациенты должны обследоваться по диагностическому алгоритму для пациентов с тромбоцитопенией. Для пациен-

³ Меликян А. В., Пустовая Е. И., Цветаева Н. В., Егорова Е. К. Национальное гематологическое общество. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Клинические рекомендации 2021. Доступно по адресу /Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2

Таблица 2. Рекомендательные документы и показания для тестирования функции тромбоцитов в кардиологии

Тип документа	Год	Показания
Консенсус определения ВОРТ международной рабочей группы по ВОРТ [15]	2010	ТФТ показано только пациентам, получающим ДАТТ (на предмет ВОРТ): <ul style="list-style-type: none"> • для стратификации риска ишемических/тромботических событий после ЧКВ, включая тромбоз стента. На момент выхода документа нет доказательств (крупномасштабных клинических исследований) демонстрирующих, что коррекция АТТ на основе ТФТ улучшает клинические исходы.
Рекомендации американского общества торакальных хирургов [16]	2012	ТФТ показано только пациентам, получающим ДАТТ (на предмет ВОРТ): <ul style="list-style-type: none"> • При необходимости оперативного вмешательства, в том числе не кардиохирургического.
Обновленный консенсус определения ВОРТ международной рабочей группы по ВОРТ [17]	2013	ТФТ показано только пациентам, получающим ДАТТ (на предмет ВОРТ): <ul style="list-style-type: none"> • для стратификации риска ишемических/тромботических событий после ЧКВ. На момент выхода документа нет доказательств (крупномасштабных клинических исследований) демонстрирующих, что коррекция АТТ на основе ТФТ улучшает клинические исходы и рутинное использование ТФТ не рекомендовано, однако в некоторых случаях для принятия решения о коррекции АТТ можно использовать ТФТ (только в совокупности с клинической оценкой).
Согласительный документ рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов [18]	2014	ТФТ показано только пациентам, получающим ДАТТ (на предмет ВОРТ) и высоким риском тромбоза стента: <ul style="list-style-type: none"> • Тромбоз стента в анамнезе; • Множественное стентирование; • Поражение ствола левой коронарной артерии; • Поражением единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард.

Таблица 2. Рекомендательные документы и показания для тестирования функции тромбоцитов в кардиологии

Тип документа	Год	Показания
Рекомендации по реваскуляризации Европейского общества кардиологов и Европейского общества торакальных хирургов [19]	2014	ТФТ показано только пациентам, получающим ДАТТ (на предмет ВОРТ): <ul style="list-style-type: none"> • Тромбоз стента в анамнезе; • Высокий риск развития кровотечения; • Подозрение на резистентность к АТТ; • Планируемое проведение КШ; • Неприверженность пациентов к лечению.
Заключение междисциплинарного совета экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления [8]	2014	ТФТ показано только пациентам, получающим ДАТТ (на предмет ВОРТ): <ul style="list-style-type: none"> • При высоком риске тромбоза стента в следующих случаях: повторные эпизоды острого коронарного синдрома, некардиоэмболические инсульты, эпизоды острой ишемии нижних конечностей; тромбоз стента ранее; множественное стентирование коронарных артерий ранее; поражение ствола левой коронарной артерии или поражение единственной функционирующей коронарной артерии; • При высоком риске развития кровотечения; • При подозрении на резистентность к одному из компонентов АТТ, включая выявление генотипов, носительство которых ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу; • Неприверженность пациентов к лечению; • При подготовке к проведению к операции КШ или другого, в том числе не кардиохирургического оперативного вмешательства; • При назначении воспроизведенного (дженерического) клопидогрела, замене клопидогрела одного производителя на клопидогрел другого производителя, замене тикагрелора или прасугрела на клопидогрел для оценки эффекта отмены препарата.
Обновленный консенсус экспертов определения функции тромбоцитов и генетического тестирования для контроля назначения ингибиторов рецепторов P2Y ₁₂ у пациентов с ЧКВ [12]	2019	ТФТ показано только пациентам, получающим ДАТТ (на предмет ВОРТ): <ol style="list-style-type: none"> 1. Для принятия решения о сроках кардиохирургического или не кардиохирургического оперативного вмешательства и сокращения сроков до выполнения операции. 2. Пациентам со стабильной ИБС и плановым ЧКВ: <ul style="list-style-type: none"> • Для прогнозирования развития кровотечения или тромботического события • Для эскалации лечения у пациентов с ВОРТ (переход на более мощные ингибиторы рецепторов P2Y₁₂) у пациентов с высоким риском тромботических событий • Для скрининга ВОРТ и выбора АТТ, который следует оставить пациенту в случае приема тройной антитромботической терапии и скором переходе на ДАТТ с одним антитромбоцитарным препаратом 3. Пациентам с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST/инфаркт миокарда без подъема сегмента ST) <ul style="list-style-type: none"> • Для прогнозирования развития кровотечения или тромботического события • Для эскалации терапии у пациентов с ВОРТ • Для скрининга ВОРТ у пациентов, которым выполнена деэскалация с мощного ингибитора рецепторов P2Y₁₂ на клопидогрел ("управляемая" деэскалация) при определенных клинических ситуациях: кровотечение, высокий риск кровотечения, социально-экономические показания).
Рекомендации по острому коронарному синдрому без подъема сегмента ST на ЭКГ Российского кардиологического общества, одобренные Министерством здравоохранения [20].	2020	ТФТ показано только пациентам, получающим ДАТТ, при необходимости укорочения временного интервала между отменой ингибитора рецепторов P2Y ₁₂ и операцией КШ для определения наиболее безопасного времени вмешательства рекомендуется рассмотреть возможность оценки функции тромбоцитов
Рекомендации по острому коронарному синдрому без подъема сегмента ST на ЭКГ Европейского общества кардиологов [21].	2020	ТФТ показано только пациентам, получающим ДАТТ (на предмет ВОРТ) для деэскалации терапии ингибитором рецепторов P2Y ₁₂ (например, с переходом с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел) и может рассматриваться как альтернативная стратегия ДАТТ, особенно для пациентов с ОКС, которые считаются неподходящими для применения мощного ингибитора рецепторов P2Y ₁₂ . Деэскалация может выполняться без конкретного алгоритма на основании клинической оценки или под контролем ТФТ или генотипирования CYP2C19, в зависимости от профиля риска пациента и доступности соответствующих методов диагностики.
Консенсус Европейского общества кардиологов [22]	2023	Имеющиеся данные не подтверждают рутинное использование ТФТ для контроля АТТ.
Рекомендации по острому коронарному синдрому без подъема сегмента ST на ЭКГ Европейского общества кардиологов [23].	2023	Положительное значение ТФТ для "управляемой" деэскалации с мощных ингибиторов рецепторов P2Y ₁₂ на клопидогрел после первого месяца ДАТТ у пациентов с ЧКВ остается неясным и недостаточно обоснованным. Необходимо проводить дальнейшие проспективные исследования в потенциальных группах интереса.
АТТ – антитромбоцитарная терапия, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КШ – коронарное шунтирование, ТФТ – тестирование функции тромбоцитов, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ – электрокардиография		

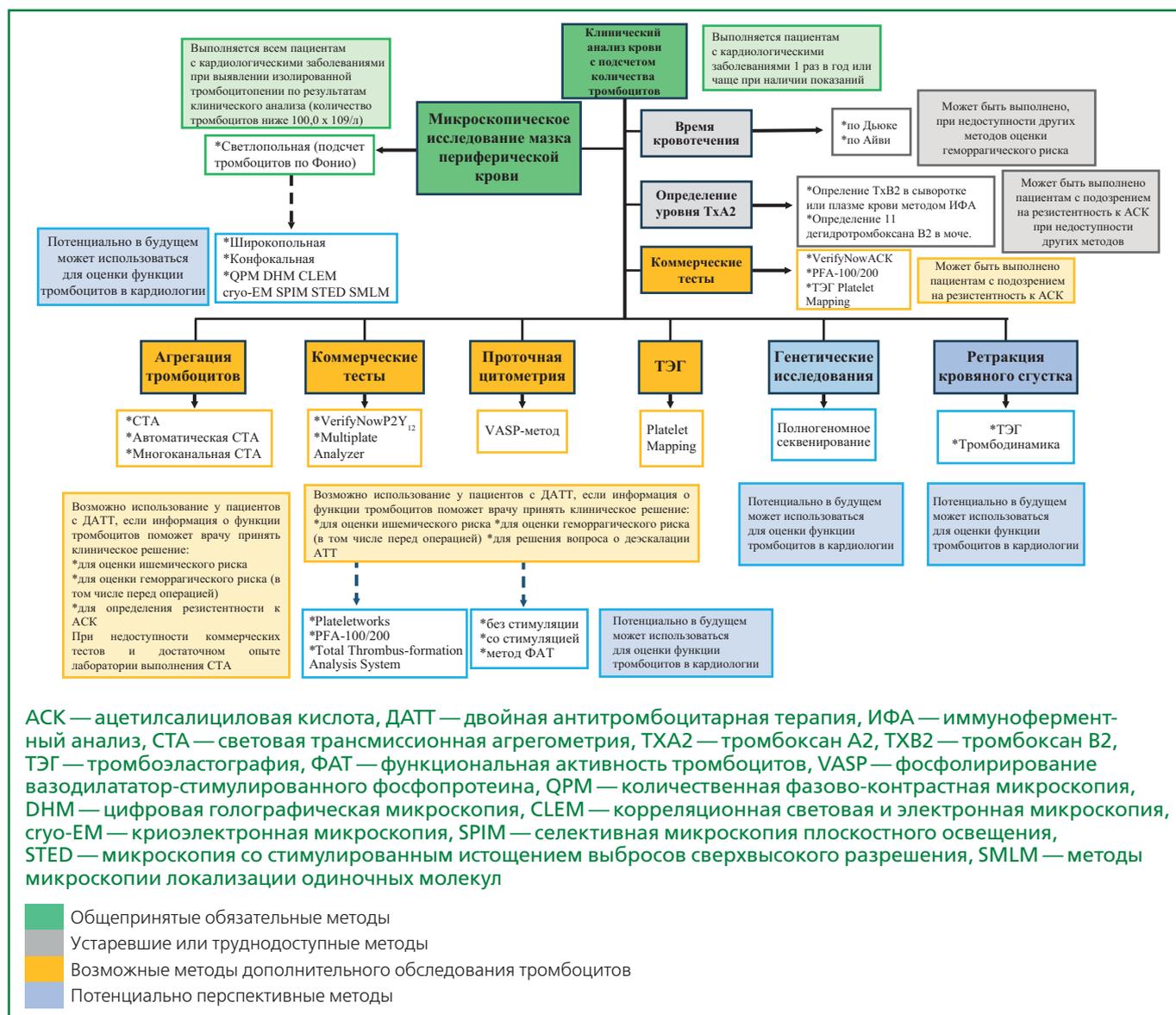


Рисунок 4. Методы исследования тромбоцитарного звена у кардиологических пациентов

тов, получающих АТТ, следует выполнять клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов не реже, чем 1 раз в год [14]. Что касается функциональных тромбоцитарных тестов, то ситуация с внедрением их в рутинную практику врача-кардиолога достаточно парадоксальная: с одной стороны, во времена персонализированной терапии, когда все наши действия направлены на профилактику развития событий, а мишенями фармакологического воздействия являются повышенные цифры АД, повышенный уровень липидов, гиперреактивные тромбоциты, АТТ назначается без проведения ТФТ. С 2010 г. выходило много рекомендательных документов, которые пытались внедрить методы ТФТ в практику (табл. 2).

По рекомендательным документам, представленным в табл. 2 [15-23], можно проследить как нака-

пливались знания о клиническом значении ВОРТ и проводилась стандартизация ТФТ. От неоспоримых доказательств связи ВОРТ с тромбоцитарными событиями [24-32], низкой реактивности тромбоцитов с кровотечениями [33-35] и возможности использования этого показателя для стратификации риска кровотечений, особенно в группе пациентов, которым планируется кардиохирургическое или некардиохирургическое вмешательство [36] до попыток "управляемой" АТТ (GRAVITAS, TRIGGER-PCI, ARCTIC, ANTARCTIC, TROPICAL-ACS и др.) [37-52]. В 2020 г. в клинических рекомендациях по острому коронарному синдрому (ОКС), выпущенных Российским кардиологическим обществом и одобренных Министерством здравоохранения РФ, появилось упоминание о возможности оценивать риск кровотечения у пациентов с двойной антитромбоци-

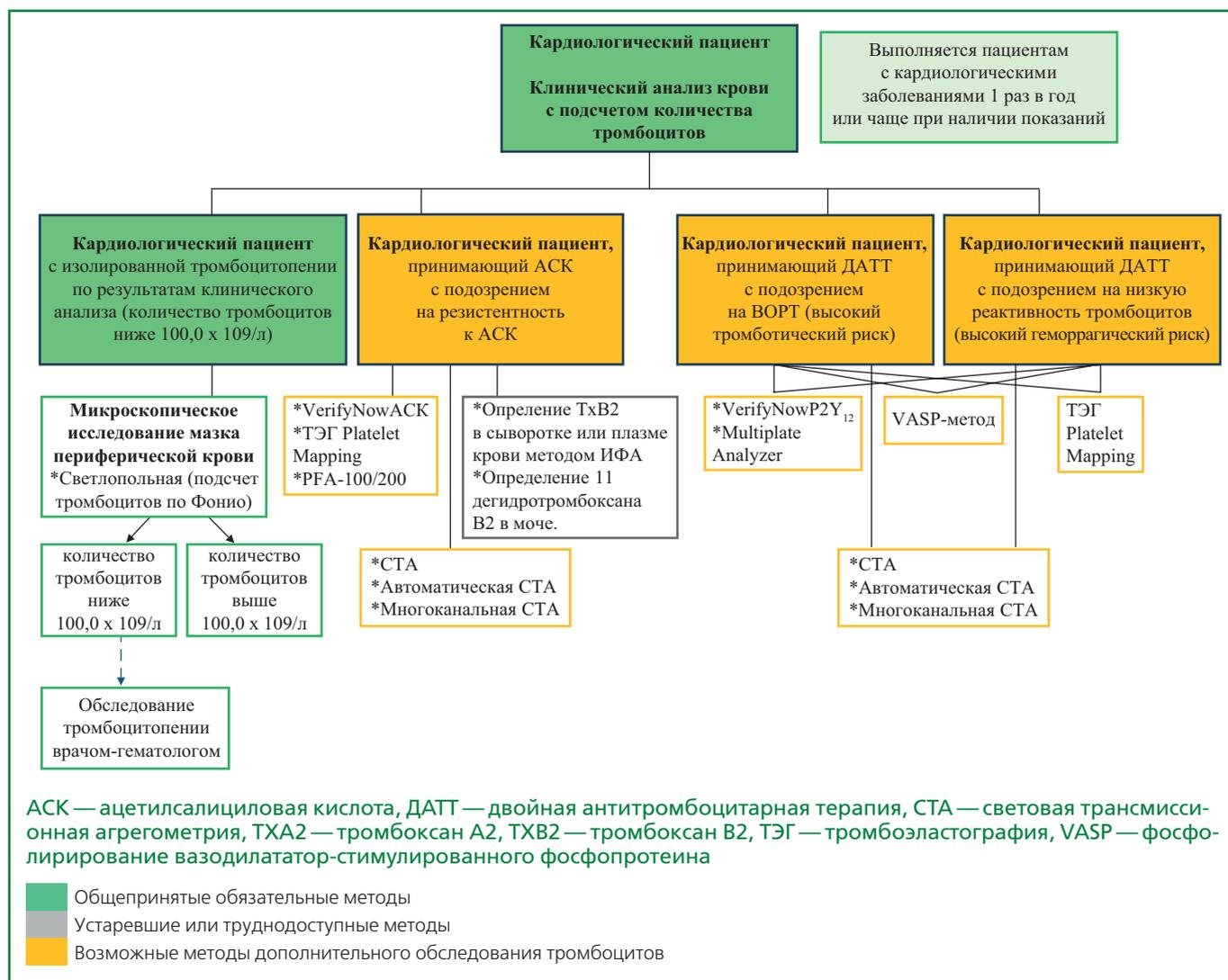


Рисунок 5. Алгоритм обследования тромбоцитарного звена у кардиологических пациентов

тарной терапией (ДАТТ) перед операцией коронарного шунтирования (КШ) для сокращения сроков до вмешательства с уровнем убедительности рекомендаций С и уровнем достоверности доказательств 4. В 2020 г. в рекомендациях по острому коронарному синдрому (ОКС), выпущенных Европейским кардиологическим обществом [21], появилась рекомендация о возможной деэскалации АТТ под контролем ТФТ с классом рекомендаций IIb и уровнем доказательности А, основанная на результатах наблюдательных и небольших рандомизированных исследований, при этом крупномасштабных РКИ, которые бы подтвердили, что "управляемая" АТТ ТФТ может улучшать клинические исходы у пациентов с ОКС или стабильной ИБС с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) до сих пор нет. Только в одном исследовании из всех TROPICAL-ACS, показано, что "управляемая" деэскалация АТТ у пациентов после ЧКВ была "не хуже" стандартной терапии [40]. В 2021 г. вышел систематический обзор с метаанализом, в который вошло 11

РКИ и 3 наблюдательных исследования (20743 пациента), в котором была показана безопасность и эффективность "управляемой" АТТ с помощью ТФТ [53]. По данным метаанализа количество смертей от любых причин и крупных кровотечений не различались в обеих группах (группа обычной терапии и "управляемая" АТТ с помощью ТФТ), при эскалации АТТ уменьшалось количество тромбоцитарных событий без потерь в безопасности, а при деэскалации уменьшалось количество кровотечений без потерь в эффективности. В 2022 г. вышел другой систематический обзор с метаанализом, в который вошло 5 РКИ, авторы сделали вывод, что у пациентов с ОКС "управляемая" терапия не улучшает клинические исходы [54].

В целом на сегодняшний день самые последние рекомендательные документы не поддерживают рутинное использование ТФТ. Однако, в тексте этих же документов можно найти указания на то, что доказательная база о положительном клиническом значении использования ТФТ не вызывает сомнений

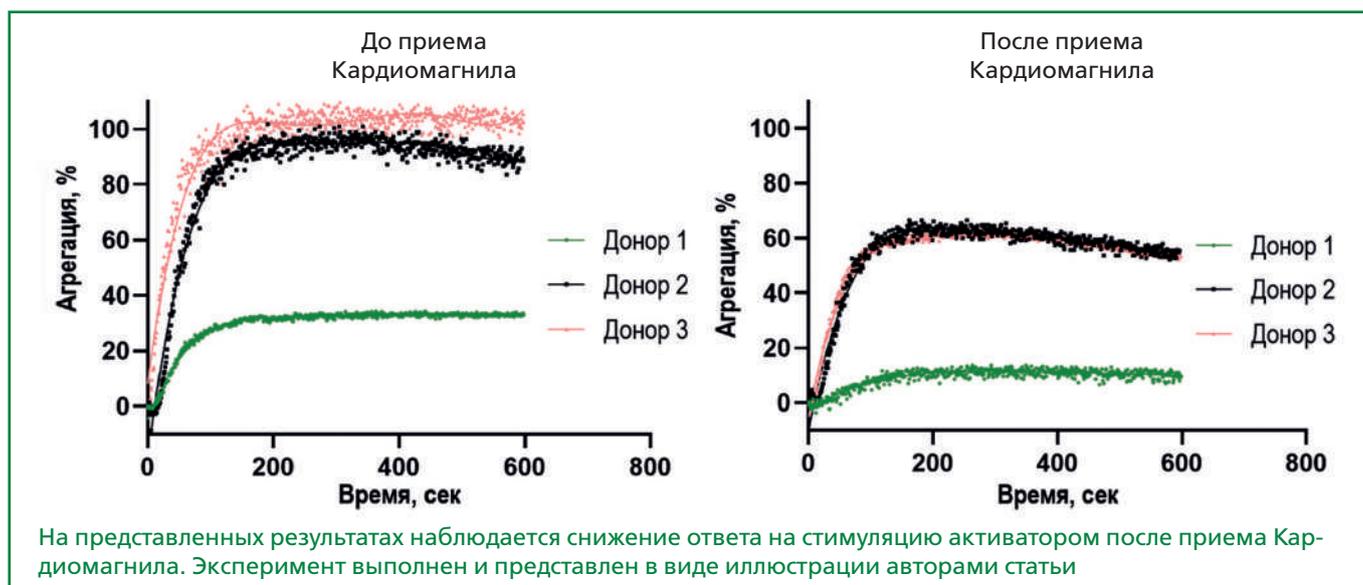


Рисунок 6. Кривые агрегации тромбоцитов на основании данных агрегометрии, выполненных на агрегометре Solar AP 2110 с активатором АДФ 5 мкмоль/л у здоровых доноров до приема препарата Кардиомагнил и через 120 минут после приема препарата Кардиомагнил

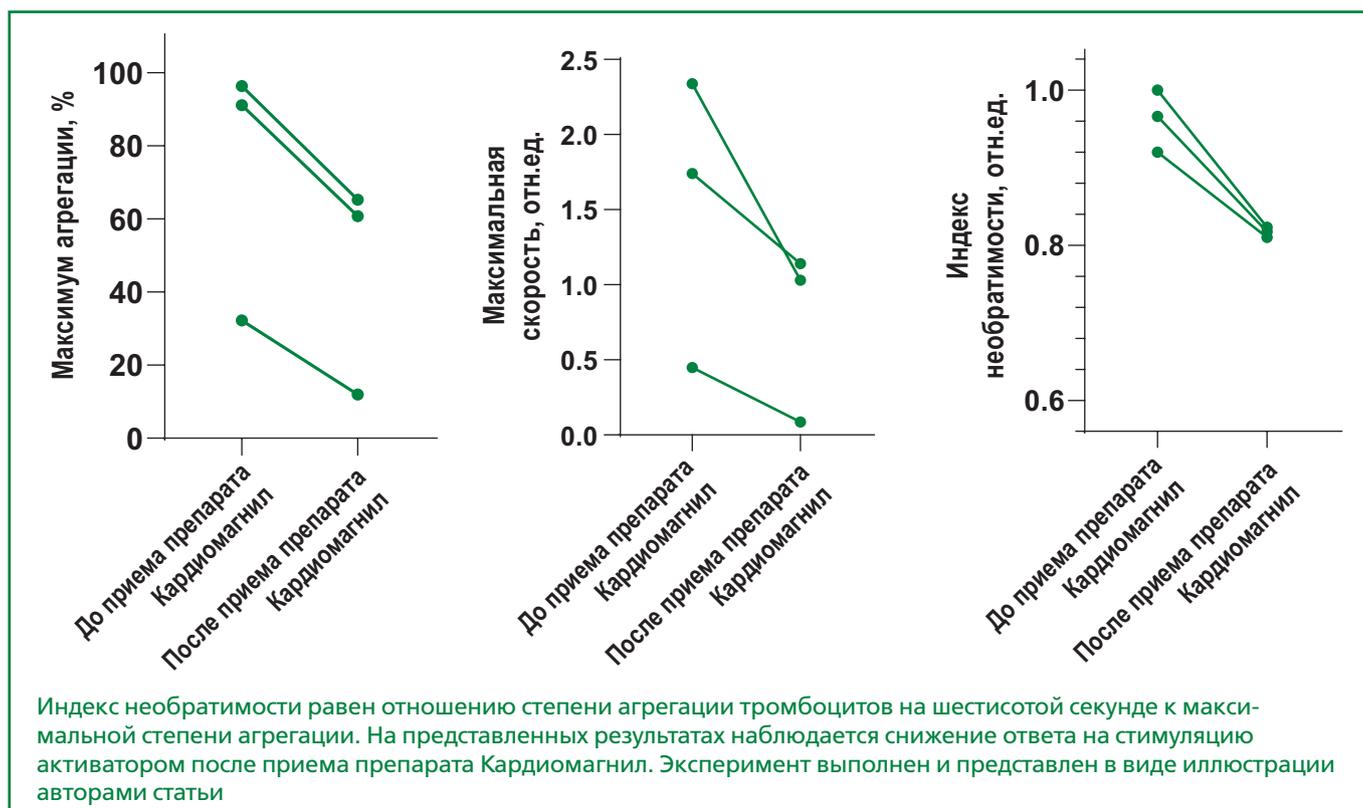


Рисунок 7. Графическое изображение числовых параметров (максимум агрегации в процентах, максимальная скорость агрегации и индекс необратимости) полученных при проведении агрегометрии на агрегометре Solar AP 2110 с активатором АДФ 5 мкмоль/л у здоровых доноров до приема Кардиомагнила и через 120 минут после приема Кардиомагнила

и в определенных случаях их применение может быть оправдано, несмотря на отсутствие однозначных крупномасштабных РКИ, сложностей выполнения и интерпретации некоторых тестов или до-

роговизны других. Таким образом, практикующему врачу-кардиологу необходимо ориентироваться в видах ТФТ, интерпретации результатов, в том числе знать пороговые значения некоторых тестов, а также

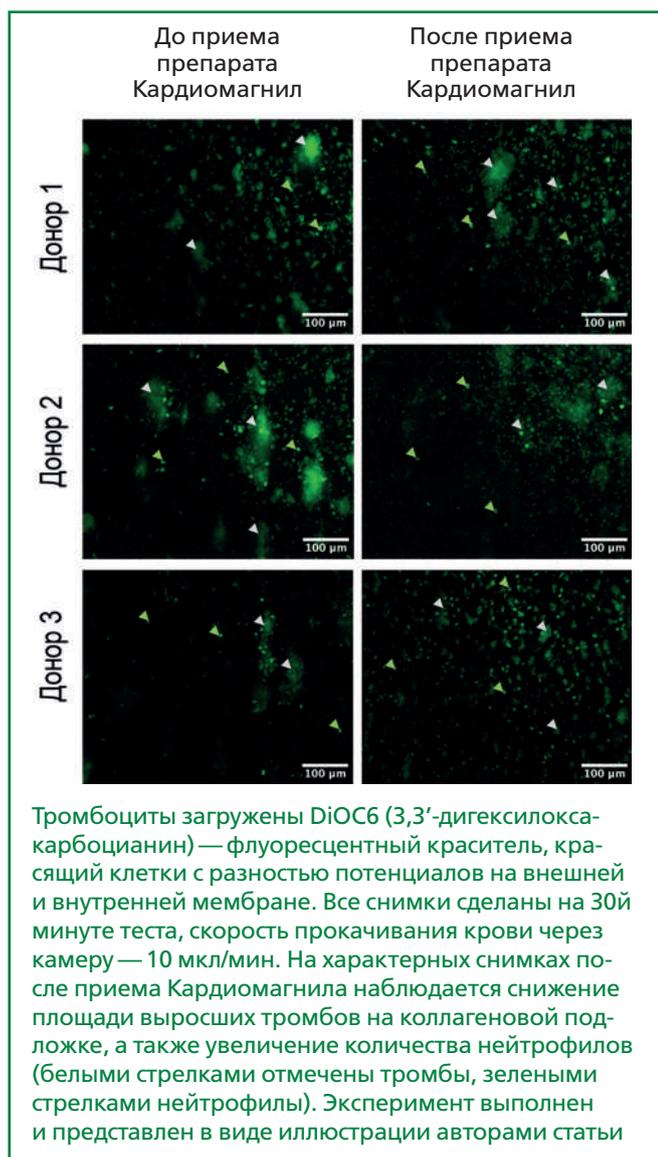


Рисунок 8. Характерные поля микроскопических снимков роста тромбов на коллагеновой подложке у здоровых доноров до приема Кардиомагнила и через 120 минут после приема

понимать в каких клинических ситуациях ТФТ могли бы помочь для принятия клинического решения и их можно было бы применить без возникновения противоречий с рекомендательными документами. На рис. 4 представлены лабораторные методы обследования тромбоцитарного звена у кардиологических пациентов и перспективы. На рис. 5 представлен примерный алгоритм обследования тромбоцитарного звена у кардиологических пациентов.

Заключение

В реальной кардиологической клинической практике врачи должны придерживаться рекоменда-



Рисунок 9. Значения реактивности тромбоцитов, измененные в ARU aspirin reaction units (единицы реактивности на ацетилсалициловую кислоту), у здоровых доноров через 120 минут после приема препарата Кардиомагнил

тельных документов, потому что именно в них содержится информация с самым высоким уровнем доказательств. Однако, в отдельных случаях на принятие клинического решения выбора АТТ влияют различные факторы, в том числе социально-экономические. В таких индивидуальных случаях не следует забывать, что есть дополнительный инструмент оценки геморрагического/тромботического риска, а также такой инструмент, помогающий принять решение о эскалации/деэскалации АТТ, как ТФТ. Результаты этих тестов никогда не следует использовать отдельно, они должны быть интегрированы с многими другими клиническими, ангиографическими и социально-экономическими факторами. Таким образом, рутинное использование ТФТ на сегодняшний день не рекомендовано из-за отсутствия крупномасштабных исследований, подтверждающих влияние на клинические конечные точки, однако доказательства пользы ТФТ для дополнительного понимания риска у пациентов, получающих ДАТТ убедительны. При доступности, у пациентов с индивидуальным подходом ТФТ могут быть использованы для принятия клинического решения. Обсуждается, что в будущем индивидуальный подход с использованием ТФТ может быть не только у пациентов, получающих АТТ, а также для выбора пациентов, кому

следует назначить АСК или другие АТТ в качестве первичной профилактики, учитывая накопление знаний о влиянии, например сахарного диабета на развитие гиперреактивности тромбоцитов и связи гиперреактивности тромбоцитов с сердечно-сосудистыми событиями.

Отношения и Деятельность. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

- Johannsen W. The genotype conception of heredity. 1911. *Int J Epidemiol*. 2014;43(4):989-1000. DOI:10.1093/ije/dyu063.
- Wojczynski MK, Tiwari HK. Definition of phenotype. *Adv Genet*. 2008;60:75-105. DOI:10.1016/S0065-2660(07)00404-X.
- Aslan JE. Platelet Proteomes, Pathways, and Phenotypes as Informants of Vascular Wellness and Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(3):999-1011. DOI:10.1161/ATVBAHA.120.314647.
- Aslan JE, Itakura A, Gertz JM, McCarty OJ. Platelet shape change and spreading. *Methods Mol Biol*. 2012;788:91-100. DOI:10.1007/978-1-61779-307-3_7.
- Corash L, Tan H, Gralnick HR. Heterogeneity of human whole blood platelet subpopulations. I. Relationship between buoyant density, cell volume, and ultrastructure. *Blood*. 1977;49(1):71-87.
- Li JL, Zarbock A, Hidalgo A. Platelets as autonomous drones for hemostatic and immune surveillance. *J Exp Med*. 2017;214(8):2193-2204. DOI:10.1084/jem.20170879.
- Gorog DA, Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(21):2115-29. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.080.
- Andreev DA. The significance of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):679-687 (In Russ.) [Андреев Д. А. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):679-687] DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-6-679-687.
- Berger JS, Becker RC, Kuhn C, et al. Hyperreactive platelet phenotypes: relationship to altered serotonin transporter number, transport kinetics and intrinsic response to adrenergic co-stimulation. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):85-92. DOI:10.1160/TH12-03-0202.
- Puurunen MK, Hwang SJ, Larson MG, et al. ADP Platelet Hyperreactivity Predicts Cardiovascular Disease in the FHS (Framingham Heart Study). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(5):e008522. DOI:10.1161/JAHA.118.008522.
- Ranucci M, Aloisio T, Dedda UD, et al. Platelet reactivity in overweight and obese patients undergoing cardiac surgery. *Platelets*. 2019;30(5):608-614. DOI:10.1080/09537104.2018.1492108.
- Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(16):1521-1537. DOI:10.1016/j.jcin.2019.03.034.
- Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103 (In Russ.) [Аверков О. В., Дупляков Д. В., Гиляров М. Ю. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Barbarash OL, Karpov Yu A, Kashtalov VV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (In Russ.) [Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Кашталап В. В. и др. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):919-33. DOI:10.1016/j.jacc.2010.04.047.
- Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1761-81. DOI:10.1016/j.athoracsur.2012.07.086.
- Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2261-73. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.101.
- Aradi D, Storey RF, Komócsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35(4):209-15. DOI:10.1093/eurheartj/ehz375.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449 (In Russ.) [Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затеишиков Д. А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Valgimigli M, Aboyans V, Angiolillo D, et al. Antithrombotic treatment strategies in patients with established coronary atherosclerotic disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(5):462-496. DOI:10.1093/ehjcvp/pvad032.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*. 2008;19(8):595-604. DOI:10.1080/09537100802351065.
- Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of postclopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000. DOI:10.1093/eurheartj/ehn046.
- Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;98:838-43.
- Blindt R, Stellbrink K, de Taeye A, et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007;98:1329-34.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2007;97:282-7.
- Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119(2):237-342. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812636.
- Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):849-56. DOI:10.1016/j.jacc.2008.11.030.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol*. 2009;104(8):1078-82. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.06.007.
- Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62. DOI:10.1001/jama.2010.181.
- Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1762-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehv104.
- Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPTDES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382(9892):614-23. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61170-8.

35. Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, et al. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):317-8. DOI:10.1016/j.jacc.2010.03.048.
36. Mahla E, Suarez TA, Blieden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):261-9. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967208.
37. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2100-9. DOI:10.1056/NEJMoa1209979.
38. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011;305(11):1097-105. DOI:10.1001/jama.2011.290.
39. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(24):2159-64. DOI:10.1016/j.jacc.2012.02.026.
40. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390(10104):1747-1757. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
41. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet.* 2016;388(10055):2015-2022. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31323-X.
42. Mayer K, Schulz S, Bernlochner I, et al. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry. *Thromb Haemost.* 2014;112(2):342-51. DOI:10.1160/TH13-10-0874.
43. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2018-23. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.05.040.
44. Hazarbasanov D, Velchev V, Finkov B, et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(1):85-90. DOI:10.1007/s11239-012-0684-z.
45. Tang YD, Wang W, Yang M, et al. Randomized Comparisons of Double-Dose Clopidogrel or Adjunctive Cilostazol Versus Standard Dual Antiplatelet in Patients With High Posttreatment Platelet Reactivity: Results of the CREATIVE Trial. *Circulation.* 2018;137(21):2231-2245. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030190.
46. Aradi D, Tornóyos A, Pintér T, et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1061-70. DOI:10.1016/j.jacc.2013.12.023.
47. Ari H, Ozkan H, Karacinar A, et al. The Effect of high-dose Clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). *Int J Cardiol.* 2012;157(3):374-80. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.12.083.
48. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol.* 2009;103(1):5-10. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.08.048.
49. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1404-11. DOI:10.1016/j.jacc.2007.12.044.
50. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(6):649-53. DOI:10.1016/j.jcin.2008.08.018.
51. Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, et al. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation.* 2009;119(25):3215-22. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.833236.
52. Wang XD, Zhang DF, Zhuang SW, Lai Y. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clin Cardiol.* 2011;34(5):332-8. DOI:10.1002/clc.20884.
53. Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2021;397(10283):1470-1483. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00533-X.
54. Aluvilu A, Ferro A. Role of platelet function testing in acute coronary syndromes: a meta-analysis. *Open Heart.* 2022;9(2):e002129. DOI:10.1136/openhrt-2022-002129.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

Писарюк Александра Сергеевна [Alexandra S. Pisaryuk]

eLibrary SPIN 5602-1059, ORCID 0000-0003-4103-4322

Филькова Александра Андреевна [Alexandra A. Filkova]

eLibrary SPIN 9020-2140, ORCID 0000-0002-0448-3981

Тухсанбоев Ёкубджон Сулаймонович [Ekubdzhon S. Tukhsanboev]

eLibrary SPIN 3771-1738, ORCID 0009-0001-2409-7797

Болдырева Антонина Артёмовна [Antonina A. Boldureva]

eLibrary SPIN 1121-0207, ORCID 0009-0003-0008-9113

Лазутова Дарья Петровна [Daria P. Lazutova]

eLibrary SPIN 2694-7325, ORCID 0009-0004-4125-7977

Мерай Имад Ахмадович [Imad A. Merai]

eLibrary SPIN 4477-7559, ORCID 0000-0001-6818-8845

Пантелеев Михаил Александрович [Mikhail A. Panteleev]

eLibrary SPIN 4701-6344, ORCID 0000-0002-8128-7757

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology
Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



- **6 выпусков в год**
- **Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики**
- **Двойное слепое рецензирование**
- **Многоступенчатое редактирование**
- **Включен в перечень ВАК**
- **Высокий импакт-фактор РИНЦ**
- **Все публикации в открытом доступе**

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)



www.rpcardio.online

РФК

Академик РАН Леонид Семенович Барбараш (22.06.1941 — 14.11.2023)

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово, Россия



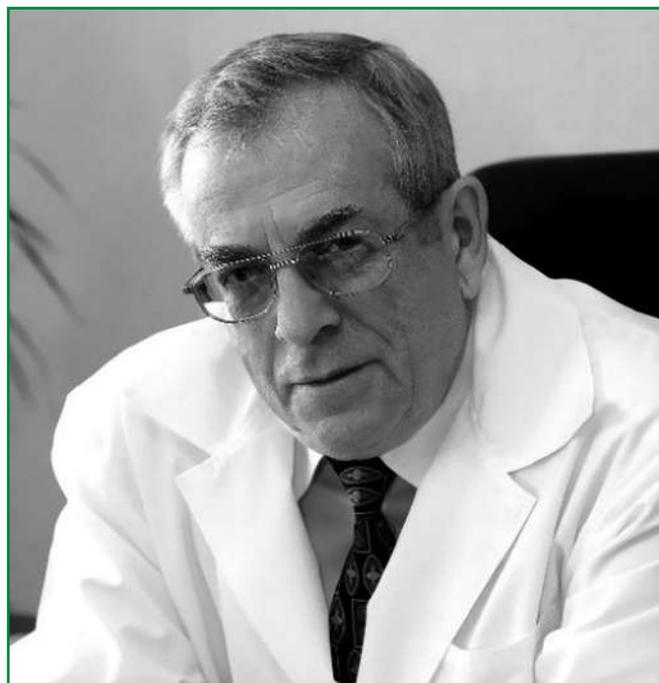
Леонид Семенович Барбараш, выдающийся советский и российский кардиохирург, талантливый ученый, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук ушел из жизни.

Под его непосредственным руководством коллектив вел работы по созданию новых моделей биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии, результатом чего стало создание и широкое внедрение в рутинную работу кардиохирургических центров и отделений линейки уникальных медицинских изделий, успешно и с нарастающим итогом производимых на базе ЗАО "Неокор".

Кемеровский клинический кардиологический диспансер, основанный Леонидом Семеновичем в 1990 году, стал центром компетенций для разработки и внедрения системы "замкнутого" цикла оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения, разработки медицинских изделий, образования и науки. "Кузбасский кардиологический диспансер" как ведущее учреждение региона в реализации идеи вертикализации кардиологической службы успешно достигает целевых показателей национальных и региональных программ.

В 2008 году академик РАН Л.С. Барбараш создал "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", где впервые были объединены усилия и научный потенциал кардиологов, кардиохирургов, специалистов по созданию медицинских изделий и были внедрены такие технологии, как реконструктивная хирургия мультифокального атеросклероза, операции при врожденных пороках сердца новорожденным детям, процедуры эндоваскулярной хирургии коронарных и каротидных бассейнов, малоинвазивные технологии в коррекции приобретенных пороков сердца, хирургическая коррекция сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. НИИ КПССЗ под руководством академика Л.С. Барбараша стал одним из ведущих и молодых центров сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии среди научно-медицинских учреждений Сибирского отделения Российской академии наук.

Вершиной организации медицинской помощи при болезнях системы кровообращения и важнейшей вехой в лечении терминальной хронической сердеч-



ной недостаточности явилась выполненная впервые в Кузбассе операция ортотопической трансплантации сердца. Коллектив под руководством Л.С. Барбараша заслуженно отмечен Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов — премией Лиллехая.

Будучи создателем первой в России студенческой кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии в Кемеровской государственной медицинской академии, академик Л.С. Барбараш и коллектив его соратников передавал свои знания студентам, клиническим ординаторам и аспирантам, молодым врачам.

Все достижения Л.С. Барбараша стали результатом кропотливого труда, научного и организаторского таланта, реализации планов и стратегий, в основе которых был пациент, оказание всего спектра медицинской помощи и использование при этом научно-практических достижений центра.

Мы будем помнить нашего товарища, коллегу, друга и выдающегося ученого!

Члены редакционной коллегии журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" скорбят и выражают искренние соболезнования родным и близким.

Памяти Перовой Наталии Владимировны (12.08.1939 — 20.12.2023)

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины". Москва, Россия



20 декабря 2023 года после тяжелой и продолжительной болезни ушла из жизни Наталия Владимировна Перова, широко известный в нашей стране и за рубежом кардиолог, доктор медицинских наук, профессор.

Наталия Владимировна Перова — известный ученый и признанный лидер в области изучения патогенеза атеросклероза, диагностики и лечении дислипидемий. Этим проблемам она посвятила всю свою научно-педагогическую деятельность, работая более 50 лет в одном и том же научном учреждении и отделе. Н. В. Перова стояла у истоков создания отечественной клинической липидологии. С ее участием опубликованы более 500 научных работ, среди которых — статьи в ведущих российских и международных журналах, монографии, руководства и методические рекомендации для врачей.

Наиболее значимых результатов Н. В. Перова и возглавляемый ею в 1982-2010 г.г. коллектив отдела достигли в области изучения механизмов транспорта липидов в составе липопротеинов плазмы крови.

Большой вклад внесла Наталия Владимировна в создание и развитие школы специалистов по клинической липидологии. Под ее руководством защищено 3 докторских и 22 кандидатских диссертации. Будучи врачом-кардиологом, Н. В. Перова даже экспериментальные исследования обмена и транспорта липидных компонентов плазмы крови строила в интересах практической медицины. Результаты ее активной и плодотворной работы имеют большую значимость для практического здравоохранения, позволяя осуществлять оценку риска ранних форм атеросклеротических заболеваний, их первичную и вторичную профилактику, немедикаментозное и медикаментозное лечение.

Диапазон научных интересов Наталии Владимировны не ограничивался липидологией. В изучении атеросклероза она уделяла большое внимание нарушениям системы гемостаза. В последнее время она активно изучала кардиометаболические нарушения.

Одной из серьезных работ ученого стала разработка маркеров постпрандиальных биохимических нарушений. В России профессор Перова Н. В. одна из первых масштабно изучала клинико-биохимические особенности и медикаментозную коррекцию метаболического синдрома. Совместные работы с известными российскими эндокринологами по нарушениям



липидного обмена у больных сахарным диабетом также имеют весомое научное и практическое значение.

Н. В. Перова — активный организатор и участник международного сотрудничества в области кардиологии. Сегодня ученики и последователи Наталии Владимировны работают в ведущих научных центрах и клиниках в крупных городах России и в более 15 странах мира.

Наталия Владимировна на протяжении многих лет была активным членом редколлегии и постоянным автором журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" с первых дней его создания. Она была добрым, отзывчивым человеком, красивой элегантной женщиной. С ней всегда было приятно общаться. Наталия Владимировна никогда не отказывала в помощи и добром совете. Благодаря этим качествам она снискала любовь и уважение коллег и учеников.

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, редакция и редколлегия журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии", коллеги и ученики выражают соболезнования родным и близким Наталии Владимировны в связи с невозможной утратой и скорбят вместе с ними.

Редакция журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" выражает огромную благодарность экспертам, которые рецензировали статьи на протяжении 2023 года и помогли принимать редакционные решения.

Наши рецензенты:

Акашева Д. У. (Москва), Анциферова А. А. (Москва), Ахмеджанов Н. М. (Москва), Баланова Ю. А. (Москва), Блинова Н. В. (Москва), Васюк Ю. А. (Москва), Гиляревский С. Р. (Москва), Горбунов В. М. (Москва), Горкавенко Ф. В. (Москва), Гуманова Н. Г. (Москва), Демидова Н. А. (Москва), Демин А. А. (Новосибирск), Джиоева О. Н. (Москва), Драгомирецкая Н. А. (Москва), Дроздова Л. Ю. (Москва), Ежов М. В. (Москва), Елиашевич С. О. (Москва), Завадовский К. В. (Томск), Игнатъева В. И. (Москва), Ионов М. В. (Санкт-Петербург), Карамнова Н. С. (Москва), Ким И. В. (Москва), Кисляк О. А. (Москва), Клименко А. А. (Москва), Комаров А. Л. (Москва), Кондрашов А. А. (Москва), Константинова Е. В. (Москва), Кутишенко Н. П. (Москва), Куценко В. А. (Москва), Лопатин Ю. М. (Москва), Лукьянов М. М. (Москва), Мазуров А. В. (Москва), Марданян Г. В. (Москва), Марцевич С. Ю. (Москва), Межонов Е. М. (Тюмень), Мелкозеров К. В. (Москва), Меситская Д. Ф. (Москва), Мешков А. Н. (Москва), Муканеева Д. К. (Москва), Напалков Д. А. (Москва), Панченко Е. П. (Москва), Переверзева К. Г. (Рязань), Рамеев В. В. (Москва), Смитиенко И. О. (Москва), Сычев Д. А. (Москва), Трисветова Е. Л. (Минск, Беларусь), Толпыгина С. Н. (Москва), Топчян А. Г. (Москва), Удовиченко А. Е. (Москва), Филиппов Е. В. (Рязань), Харлап М. С. (Москва), Шишкова В. Н. (Москва), Шостак Н. А. (Москва), Щекочихин Д. Ю. (Москва), Явелов И. С. (Москва), Якусевич В. В. (Ярославль).

Перечень материалов, опубликованных в журнале Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии в 2023 году

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Васильева Л. В., Огибенина Е. С., Быкова Е. Е., Шведов И. И., Иванников А. А., Дружинина Н. А. — Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России — 1, 4
- Исайкина О. Ю., Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Новиков В. Е., Цориев Т. Т. — Ассоциации артериальной жесткости и минеральной плотности кости у женщин в постменопаузальный период — 1, 11
- Калинина Е. С., Загатиная А. В., Сайганов С. А. — Прогнозирование неблагоприятных исходов при исследовании коронарного кровотока во время эхокардиографии — 2, 110
- 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? — 2, 117
- 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 — 2, 126
- Подзолков В. И., Покровская А. Е., Ванина Д. Д., Шведов И. И. — Маркер эндотелиальной дисфункции sVCAM-1 как предиктор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) — 2, 134
- 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) — 2, 143
- Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Степура Т. Л., Копыцкий А. В. — Ассоциация полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *P2RY12*, *ITGB3*, *ITGA2* и *eNOS3* с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в разные сроки инфаркта миокарда — 3, 222
- Кожевникова М. В., Коробкова Е. О., Кривова А. В., Кухаренко А. В., Москалева Н. Е., Шестакова К. М., Месонжик Н. В., Агеев А. А., Болдин А. А., Брито А., Апполонова С. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. — Концентрации аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца — 3, 230
- Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Толмачева А. В., Шведов И. И., Иванников А. А., Акиол Ю. В. — Прогностическая значимость биомаркеров NTproBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка — 4, 310
- Шепель Р. Н., Колесникова М. И., Лусников В. П., Концевая А. В., Драпкина О. М. — Региональные особенности госпитализаций и амбулаторных обращений за медицинской помощью среди взрослого населения с установленной артериальной гипертензией — 4, 320
- Олейников В. Э., Аверьянова Е. В., Тонкоглаз А. А., Лукьянова М. В. — Предикторы повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST — 4, 331
- Боровкова Н. Ю., Курашин В. К., Токарева А. С., Бакка Т. Е., Першина Н. К., Тимошенко Е. С., Некрасов А. А., Овчинникова Е. А., Савицкая Н. Н., Миронов М. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В. — Гендерно-возрастные особенности дислипидемии в популяции Нижегородского региона — 5, 418
- Фомина Е. В., Кардовская С. А., Буданова Д. А., Маркин П. А., Апполонова С. А., Лишута А. С., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С. — Динамика биомаркеров дисфункции и повреждения миокарда на фоне химиотерапии множественной миеломы: трудности интерпретации лабораторных данных — 5, 425
- Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Байрамкулова Н. Х., Ким И. В., Молчанова О. В., Филочкина Е. М., Яровая Е. Б., Метельская В. А., Драпкина О. М. — Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска — 5, 435
- Кудаев Ю. А., Воробьева А. В., Лоховина Н. Л., Абесадзе И. Т., Алугишвили М. З., Титенков И. В., Чернявский М. А., Панов А. В. — Перооперационное повреждение миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых хирургических вмешательствах на артериях нижних конечностей — 5, 444
- Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. — Госпитальные исходы инфаркта миокарда у пациентов, постоянно получающих прямые пероральные антикоагулянты — 5, 452
- Хоанг Ч. Х., Майсов В. В., Сафарова А. Ф., Мерай И. А., Кобалава Ж. Д. — Прогностическое значение эхокардиографических показателей у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа: сравнение с инфарктом миокарда 1 типа — 5, 461
- Шаталова Н. А., Сычев Д. А., Мирзаев К. Б., Кочетков А. И., Эбзеева Е. Ю., Дашабылова В. Б., Бочков П. О., Тучкова С. Н., Глаголев С. В. — Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек — 5, 470
- Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М. — Эндовенозная лазерная облитерация устья большой подкожной вены и медикаментозное лечение острого восходящего варикотромбофлебита: результаты трехмесячного наблюдения — 6, 542
- Кремнева Л. В., Арутюнян Л. А., Гапон Л. И., Суплотов С. Н., Шалаев С. В. — Острое повреждение почек как фактор риска фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования — эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 — 6, 549
- Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Мясников Р. П., Куликова О. В., Новиков В. Е., Косматова О. В., Выгодин В. А., Драпкина О. М. — Композиционный состав тела и функциональная активность у мужчин с хронической сердечной недостаточностью — 6, 557
- Мершина Е. А., Филатова Д. А., Лисицкая М. В., Рыжкова Е. В., Мясников Р. П., Силицына В. Е. — Возможности определения интрамиокардиального фиброза на основе расчета объема внеклеточного пространства с помощью двухэнергетической компьютерной томографии — 6, 565

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Протасов К. В., Барахтенко О. А., Батунова Е. В., Распутина Е. А. — Частота и выраженность острого повреждения миокарда после торакальных хирургических вмешательств: эффекты никорандила — 1, 17
- Пахтусов Н. Н., Юсупова А. О., Лишута А. С., Слепова О. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. — Активность воспаления у больных с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий — 1, 26
- Котова Е. О., Моисеева А. Ю., Кобалава Ж. Д., Домонова Э. А., Писарюк А. С., Сильвейстрова О. Ю., Кахкцян П. В., Владимиров В. В. — Влияние антибактериальной терапии на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом — 1, 34
- Волкова С. Ю., Боярская Л. А., Торпыгин П. Ю., Морозов И. А., Боярская Е. А. — Анализ применения ингибиторов PCSK9 в клинической практике — 1, 43
- Царегородцев Д. А., Халикова М. А., Васюков С. С., Берая М. М., Седов А. В. — 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 — 2, 151
- Эшматов О. Р., Хлынин М. С., Баталов Р. Е., Арчаков Е. А., Кистенева И. В. — Антиромботическая терапия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после катетерного лечения — 2, 160
- Котова Е. О., Моисеева А. Ю., Домонова Э. А., Сильвейстрова О. Ю., Писарюк А. С., Кахкцян П. В., Бабухина Ю. И., Кобалава Ж. Д. — Трудно контролируемое осложненное течение инфекционного эндокардита трикуспидального клапана вследствие несоответствия лечения клиническим рекомендациям с решающей ролью молекулярно-биологического исследования тканей клапана в этиологической диагностике — 3, 240

Кудрявцева А. А., Колпачкова Е. В., Гебекова З. А., Садулаева Т. А., Соколова А. А., Напалков Д. А. — Рецидивирующие кровотечения на фоне стандартной антикоагулянтной терапии у коморбидной пациентки с фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение — 3, 248

Кобалава Ж. Д., Асланова Р. Ш., Сафарова А. Ф., Вацик-Городецкая М. В. — Прикроватная ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS при хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение — 4, 341

Певзнер Д. В., Кострица Н. С., Меркулова И. А., Дорогун О. Б., Явелов И. С., Комаров А. Л. — Особенности течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль эндovasкулярной окклюзии ушка левого предсердия — 4, 350

Илов Н. Н., Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Каримов И. Р., Нечепуренко А. А., Бойцов С. А. — Использование биомаркеров в прогнозировании смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором — 4, 359

Гаврилко А. Д., Межонов Е. М., Шалаев С. В., Крашенинин Д. В. — Нефропротективный эффект atorvastatina в дозе 80 мг у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при инвазивной стратегии лечения — 5, 479

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Калайджян Е. П., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Сичинава Д. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. — Изучение приверженности лекарственной терапии на различных этапах амбулаторного наблюдения у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (данные регистра ПРОФИЛЬ-ИМ) — 1, 50

Жаркова Е. Д., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Гусейнова Э. Т., Золотарева Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. — Вторичная профилактика и качество жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца — 2, 167

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Драпкина О. М. — Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции — 3, 254

Якусевич В. В., Якусевич В. В., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М., Драпкина О. М. — Пациенты с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторной практике: клиническая характеристика и исходы за 10-летний период наблюдения (данные регистра РЕКВАЗА ФП — Ярославль) — 5, 486

Марцевич С. Ю., Золотарева Н. П., Загребельный А. В., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л., Драпкина О. М. — Отказ от назначенной лекарственной терапии (абсолютная неприверженность) после перенесенного острого инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии: данные проспективного наблюдения в регистре ЛИС-3 — 6, 572

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Сафарова А. Ф., Усеинова Р. Х., Кобалава Ж. Д., Карапетян Л. В. — Расслаивающая внутримышечная гематома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: серия клинических случаев — 2, 173

Лутохина Ю. А., Благова О. В., Савина П. О., Заклязьминская Е. В. — Болезнь Рандю-Ослера-Вебера с высокой легочной гипертензией и интерстициальным поражением легких — 2, 179

Гурбанова А. А., Переверзева К. Г., Якушин С. С., Буданова И. В. — Клинический случай развития желудочковой тахикардии и инфаркта миокарда на фоне приема антиаритмических препаратов — 3, 264

Правкина Е. А., Кочнова Е. Н., Переверзева К. Г., Якушин С. С. — Хроническая сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса левого желудочка у пациента с тахииндуцированной кардиомиопатией: клиническое наблюдение — 3, 270

Переверзева К. Г., Дубова Н. В., Бирюков С. А., Ножов Г. В., Якушин С. С. — Синдром Веллеса в клинической практике — 4, 367

Егоркина О. Ф., Соболева Г. Н., Гаман С. А., Карпов Ю. А., Терновой С. К. — Влияние длительной терапии никорандилом на показатели перфузии миокарда по данным стресс-объемной компьютерной томографии с трифосаденином у пациентки с ишемической болезнью сердца при неизмененных коронарных артериях — 4, 375

Константинов С. Л., Стряжкова Г. И., Басараб А. И., Кравчук В. Н., Кажанов И. В., Иванов С. В., Чефранова Ж. Ю., Маркин С. С. — Неиммуногенная стафилокина-

за в лечении массивной тромбозомии легочной артерии высокого риска в раннем послеоперационном периоде по поводу осколочного ранения бедра — 5, 495

Переверзева К. Г., Антоненко А. О., Тишкина И. Е., Аллахвердиева Г. Н., Самдина В. Р., Хаирбекова К. Н., Якушин С. С. — Дистантный инфаркт миокарда: клинический случай — 6, 579

Меситская Д. Ф., Панов С. А., Андреев Д. А., Воловченко А. Н., Думикян А. Ш. — Перикардит как дебют онкологического процесса — 6, 586

Намитокоев А. М., Зафираки В. К., Донец Е. К., Маляревская О. В., Карабахчиева К. В., Якушев А. Н. — Агрессивное течение атеросклероза при гиперлипипротемии (а): серия клинических случаев — 6, 591

Скиба Я. Б., Мензоров М. В., Пучек В. Д., Бучин И. М., Поляков И. И., Мензорова Е. Н. — Новые возможности контроля уровня липидов с применением инклисирана — перспективы взаимодействия кардиолога и невролога — 6, 597

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Горбенко А. В., Скиренко Ю. П., Андреев К. А., Федорин М. М., Николаев Н. А., Ливзан М. А. — Кишечная микробиота и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы влияния и возможности коррекции — 1, 58

Швабская О. Б., Карамнова Н. С., Драпкина О. М. — Ежедневный завтрак: станет ли пропуск утреннего приема пищи новым прогностическим маркером? — 5, 528

Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Э. С., Болдырева А. А., Лазутова Д. П., Мерай И. А., Пантелеев М. А. — Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии — 6, 614

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Драпкина О. М., Кравченко А. Я., Будневский А. В., Концевая А. В., Овсянников Е. С., Дробышева Е. С. — Острый коронарный синдром в период пандемии новой коронавирусной инфекции — 1, 65

Марева В. А., Клименко А. А., Шостак Н. А. — Хроническая сердечная недостаточность и легочная гипертензия: трудности оценки прогноза и возможные решения — 1, 71

Кужель Д. А., Матюшин Г. В., Савченко Е. А. — Аритмогенный пролапс митрального клапана: новые угрозы известного заболевания — 1, 77

Татарский Б. А., Напалков Д. А. — Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта — 1, 83

Трисветова Е. Л. — Коронарная микрососудистая дисфункция: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение — 2, 186

Рубаненко А. О. — Эволюция шкалы CHA2DS2-VASc в прогнозировании риска развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий — 2, 197

Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Хлынин М. С., Сморгон А. В., Попов С. В. — Электропорация миокарда — альтернатива термическим методам лечения фибрилляции предсердий — 3, 277

Ковальская А. Н., Дупляков Д. В. — Биомаркеры в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек: нарративный обзор — 3, 282

Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Лобастов К. В., Микаелян М. В., Михайленко Е. В., Суворов А. Ю., Счастливцев И. В., Джиева О. Н., Матвеев В. В., Акимова Е. С., Сытьков В. В., Дубар Э., Драпкина О. М. — Систематический обзор и метаанализ: критический взгляд на методологию проведения — 4, 382

Марева В. А., Клименко А. А., Шостак Н. А. — Легочная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: альтернативные индексы правожелудочково-артериального сопряжения — 4, 398

Скрипникова И. А., Колчина М. А., Косматова О. В., Цориев Т. Т., Исайкина О. Ю., Драпкина О. М. — Взаимосвязь показателей субклинического атеросклероза и остеопороза и их прогностическая значимость (по данным проспективных исследований) — 5, 502

Андреева Г. Ф., Горбунов В. М., Антипушина Д. Н., Платонова Е. В. — "Эффект белого халата" у пациентов с артериальной гипертензией — 5, 508

Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С., Иванова Е. И., Поддубская Е. А. — Место агонистов имидазолиновых рецепторов в лечении артериальной гипертонии — 6, 603

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- Рыньгач Е. А., Татарина А. А., Жабина Е. С., Жданова О. Н., Трешкур Т. В. — Случай успешного медикаментозного лечения желудочковой тахикардии у пациента с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью — 1, 89
- Захарьян Е. А., Шатов Д. В., Поворозный А. О., Буяр Т. Б. — Купирование персистирующего атипичного трепетания предсердий: опыт применения ниферидила — 1, 96
- Воробьева Н. М., Ткачёва О. Н. — Значение безопасности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечений: акцент на ривароксабан — 1, 101
- Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Носова А. Г., Новосел Е. О., Выжигин Д. А. — Вазотоксические эффекты противоопухолевой терапии: систематический обзор современных данных — 2, 203
- Чаулин А. М., Дупляков Д. В. — Статины и высокочувствительные сердечные тропонины: кардиотоксичность или перекрестная реактивность? — 2, 209
- Гиляревский С. Р., Вереина Н. К., Голшмид М. В. — Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов — 3, 290
- Грачева Е. В., Старовойтова Е. А., Куликов Е. С., Кириллова Н. А., Федосенко С. В., Балаганская М. А., Кромка Д. В. — Нутрицевтическая поддержка в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний — 3, 298

- Гиляревский С. Р., Ладыгина Д. О. — Изменение представлений о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении артериальной гипертонии — 4, 403
- Кочергина А. М., Барбараш О. Л. — Эффективность азилсартана медоксомила у пациентов артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа — 5, 520
- Закиев В. Д., Воробьева Н. М., Малая И. П., Гвоздева А. Д., Ткачева О. Н. — Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка: возможен ли депрескрайбинг? — 6, 607

ЮБИЛЕИ

- К юбилею Валерия Ивановича Подзолкова — 2, 217
- К Переверзева К. Г. — К юбилею — Якушин Сергей Степанович — 4, 413
- 75-летие ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России — 5, 536

НЕКРОЛОГ

- Академик РАН Леонид Семенович Барбараш (22.06.1941 — 14.11.2023) — 6, 641
- Памяти Перовой Наталии Владимировны (12.08.1939 — 20.12.2023) — 6, 643

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?



Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются основной причиной смерти, инвалидизации и расходов на медицинскую помощь в мире^{1,2}



Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и его долгосрочное воздействие имеют причинно-следственную связь с развитием АССЗ и сердечно-сосудистых событий (ССС)^{3,4,5}



Уровень ХС ЛНП является одним из модифицируемых факторов риска развития АССЗ и ССС^{3,4,5}



75% пациентов с АССЗ не достигают целевых уровней ХС ЛНП несмотря на доступность различных видов гиполипидемической терапии^{5,6}

АССЗ без клинических проявлений –

бессимптомное образование атеросклеротических бляшек и скрытое повышение уровня ХС ЛНП

Повышенный уровень ХС ЛНП выявлен – увеличение риска развития АССЗ

Уровень ХС ЛНП выше целевого – коррекция липидснижающей терапии

Уровень ХС ЛНП остается выше целевого – АССЗ прогрессирует

Достижение целевого уровня ХС ЛНП

1,4 ммоль/л – очень высокий СС риск
1,8 ммоль/л – высокий СС риск

Острое ССС

Артерия

Начало или интенсификация липидснижающей терапии – после развития ССС

Уровень ХС ЛНП выше целевого – коррекция липидснижающей терапии

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей), ССС – сердечно-сосудистое событие.

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2019;74(10):1376-1414. 2. Packard C, Chapman MJ, Sibartie M et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. Heart 2021;0:1–7. doi:10.1136/heartjnl-2020-318760. 3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham N et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-1156. 4. Kotseva K, De Backer G, De Backer G et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824-835. 5. Vrablik et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis. 2021;334:66-75. 6. Ray K et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28:1279-1289.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

57% ЖИТЕЛЕЙ СТРАНЫ ИСПЫТАЛИ СТРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПОЛГОДА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ВЦИОМ¹

ПРИ ЭТОМ 53% РОССИЯН ИСПЫТЫВАЮТ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ И НЕДОСЫПАЮТ²



НАЧАЛО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ (ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ АД, ИЗМЕРЕННОГО В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ³



ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД ДЛЯ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ^{3,4}:

* при хорошей переносимости



АД <130/80 мм рт. ст. — у пациентов 18–65 лет без ХБП*;



АД ~130–139/70–79 мм рт. ст. >65 лет или с ХБП в любом возрасте;



Каждый шаг терапии 2–4 недели, необходимо обеспечить **достижение целевого АД в течение 3 месяцев.**

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>.

1. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2022/07/25/stress/?ysclid=ldvlulce9k413234358> (дата обращения 05.12.2023). 2. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2019/11/>. 3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2. Дата доступа 05.12.2023. 4. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Heart Journal (2018) 00, 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»
Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

