

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ  
НЕЙРЕГУЛИНА-1β У ПАЦИЕНТОВ С ХСНСФВ

СТРЕЙН ЛП КАК ПРЕДИКТОР РЕЗУЛЬТАТА  
ДИАСТОЛИЧЕСКОГО СТРЕСС-ТЕСТА  
У БОЛЬНЫХ АГ

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ  
ВОСПАЛЕНИЯ, ПАРАМЕТРОВ  
ЛИПИДНОГО СОСТАВА КРОВИ  
И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ  
НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ  
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ  
ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ  
И РЕАБИЛИТАЦИИ С ДИСТАНЦИОННОЙ  
ПОДДЕРЖКОЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФП ПОСЛЕ  
ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ  
P2Y12-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С ИМ ПО ДАННЫМ  
РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО  
ИНФАРКТА МИОКАРДА – РЕГИОН-ИМ

APACHE II SCORE PREDICTS IN-HOSPITAL  
MORTALITY MORE ACCURATELY  
THAN INFLAMMATORY INDICES  
IN PATIENTS WITH ACS

PROGNOSTIC VALUE OF NON-TRADITIONAL  
LIPID PARAMETERS: CASTELLI RISK INDEX I,  
CASTELLI RISK INDEX II, AND TG / HDL  
AMONG PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT  
ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

СЛУЧАЙ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ  
МИКОМЫ СЕРДЦА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ  
КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ПОСЛЕ  
ИНФЕКЦИИ COVID-19

9'2022

Том 62

# СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



## Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра<sup>1</sup>

- ◆ АГ является причиной СН в 95% случаев<sup>2</sup>
- ◆ У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет<sup>3</sup>
- ◆ Дисбаланс систем САС, РААС и НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН<sup>4-8</sup>
- ◆ За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью<sup>2</sup>

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, САС – симпато-адреналовая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП – натрийуретические пептиды.

1. Messerli F.H. et al. JACC: Heart Fail. 2017; 5(8):543–551. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13. 3. Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344–350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/134>; 5. Braunwald E. JACC. 2015;65:1029–41. 6. Brewster U.C. et al. Am J Med Sci. 2003;326(1):15–24. 7. Pandey K.N. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1; 2(4): 210–226. 8. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 6(2):3–25.

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».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

502325/GenMed/AII/0822/1

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

## 9'2022

## Том 62

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

### РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215  
тел.: +7 495 7652428  
(моб. тел.) +7 926 2038202  
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,  
web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.  
Научные редакторы: Лякишев А. А.,  
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

### ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»  
Директор Издательства:  
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:  
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

### РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:  
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428  
E-mail: kochetkova@ossn.ru

### ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735  
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)  
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)  
Заместитель главного редактора – Беграбекова Юлия Леоновна (Москва)  
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)  
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)  
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)  
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

|                             |                                 |                                   |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Агеев Ф. Т. (Москва)        | Драпкина О. М. (Москва)         | Погосова Н. В. (Москва)           |
| Алехин М. Н. (Москва)       | Дупляков Д. В. (Самара)         | Покровский А. В. (Москва)         |
| Анкер Штефан (Германия)     | Задионченко В. С. (Москва)      | Соколов Е. И. (Москва)            |
| Ардашев А. В. (Москва)      | Затейщиков Д. А. (Москва)       | Сеферович Петар (Сербия)          |
| Аронов Д. М. (Москва)       | Капелько В. И. (Москва)         | Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург) |
| Батыралиев Т. А. (Киргизия) | Карпов Ю. А. (Москва)           | Скибицкий В. В. (Краснодар)       |
| Бойцов С. А. (Москва)       | Кобалава Ж. Д. (Москва)         | Тарловская Е. И. (Н. Новгород)    |
| Васюк Ю. А. (Москва)        | Козиолова Н. А. (Пермь)         | Филиппатос Герасимос (Греция)     |
| Галивич А. С. (Казань)      | Лопатин Ю. М. (Волгоград)       | Фомин И. В. (Н. Новгород)         |
| Гарганеева А. А. (Томск)    | Мамедов М. Н. (Москва)          | Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)  |
| Гендлин Г. Е. (Москва)      | Марцевич С. Ю. (Москва)         | Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)    |
| Гиляревский С. Р. (Москва)  | Недогода С. В. (Волгоград)      | Явелов И. С. (Москва)             |
| Глезер М. Г. (Москва)       | Орлова Я. А. (Москва)           | Albert Waldo (США)                |
| Голицын С. П. (Москва)      | Палеев Н. Р. (Москва)           | Cappato Riccardo (Италия)         |
| Гуревич М. А. (Москва)      | Панченко Е. П. (Москва)         | ČEŠKA Richard (Чехия)             |
| Деев А. Д. (Москва)         | Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург) | Ma Chang-Sheng (Китай)            |
| Довгалецкий П. Я. (Саратов) | Першуков И. В. (Воронеж)        | C. Michael Valentine (США)        |
|                             |                                 | Samuel Lévy (Франция)             |

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

|                                |                             |                          |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Адамян К. Г. (Армения)         | Джусипов А. К. (Казахстан)  | Мареев Ю. В. (Москва)    |
| Азизов В. А. (Азербайджан)     | Иоселиани Д. Г. (Москва)    | Попович М. И. (Молдавия) |
| Атьков О. Ю. (Москва)          | Карпов Р. С. (Томск)        | Савина Н. М. (Москва)    |
| Белов Ю. В. (Москва)           | Коваленко В. Н. (Украина)   | Терещенко С. Н. (Москва) |
| Габинский Я. Л. (Екатеринбург) | Курбанов Р. Д. (Узбекистан) | Шалаев С. В. (Тюмень)    |

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.09.2022. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Прогностическая роль нейрегулина-1 $\beta$  у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка  
Жбанов К. А., Щендрыгина А. А., Салахеева Е. Ю., Соколова И. Я., Агаджанян А. А., Железных Е. А., Зекцер В. Ю., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. . . . . 3
- Стрейн левого предсердия как предиктор результата  
диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией  
Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О. . . . . 9
- Взаимосвязь маркеров острой фазы воспаления, параметров  
липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики  
на фоне химиотерапии у больных множественной миеломой  
Карданова С. А., Кириченко Ю. Ю., Бочкарникова О. В., Антюфеева О. Н.,  
Кочкарева Ю. Б., Виноградова О. Ю., Привалова Е. В., Ильгисонис И. С., Беленков Ю. Н. . . . . 18
- Эффективность программ вторичной профилактики и реабилитации  
с дистанционной поддержкой у пациентов с фибрилляцией предсердий  
после интервенционных вмешательств: влияние на психологический статус  
Погосова Н. В., Бадтиева В. А., Овчинникова А. И., Соколова О. Ю., Воробьева Н. М. . . . . 27
- Отдаленные результаты лечения пациентов с хронической ишемией  
нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца  
Алекян Б. Г., Карапетян Н. Г., Чупин А. В., Зотиков А. Е.,  
Варава А. Б., Кныш Ю. Б., Седгарян М. А. . . . . 37
- Особенности терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов  
у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского  
регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ  
Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н., Эрлих А. Д., Кукава Н. Г., Певзнер Д. В., Рытова Ю. К. . . . . 44
- APACHE II score predicts in-hospital mortality more accurately  
than inflammatory indices in patients with acute coronary syndrome  
Fatih Kahraman, Ahmet Seyda Yılmaz, Mevlüt Demir, Fatih Beşiroğlu . . . . . 54
- Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk  
Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients  
with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up  
Dominika Drwila, Paweł Rostoff, Jadwiga Nessler, Ewa Konduracka . . . . . 60
- The relationship between pericardial effusion and pulmonary  
involvement, prognosis, mortality in COVID-19 patients  
İbrahim Saraç, Gökhan Tonkaz, Emrah Aksakal, Faruk Aydınılmaz, Kaan Alişar,  
Sıdar Şiyar Aydın, Selim Aydemir, Remziye Doğan, Oktay Gülcü, Kamuran Kalkan . . . . . 67

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Случай быстропрогрессирующей миксомы сердца  
со злокачественным клиническим течением после инфекции COVID-19  
Цой Е. И., Фальковская А. Ю., Евтушенко В. В., Мордовин В. Ф. . . . . 74

Жбанов К. А., Щендрыгина А. А., Салахеева Е. Ю., Соколова И. Я.,  
Агаджанян А. А., Железных Е. А., Зекцер В. Ю., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙРЕГУЛИНА-1 $\beta$ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Определить концентрацию нейрегулина-1 $\beta$ у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и ассоциации данного биомаркера с функциональным статусом пациентов, эхокардиографическими параметрами структурно-функционального состояния сердца, а также риском развития неблагоприятных исходов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Материал и методы   | В наблюдательное проспективное исследование были включены 47 больных с СНсФВ, из них 32 (68%) женщины. Средний возраст составлял 70 [66–77] лет, ФВ – 57 [56; 58] %. Группу здоровых добровольцев составили 40 человек, из них 32 (55%) женщины, средний возраст составил 56 [53–61] лет. Всем пациентам выполнялась оценка функционального статуса (тест с 6-минутной ходьбой – Т6МХ), проводилась стандартная эхокардиография (ЭхоКГ); определялись уровни N-концевого предшественника натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP) и нейрегулина-1 $\beta$ . Период наблюдения составил 2 года. Регистрировались случаи сердечно-сосудистой (СС) смерти и госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).                                                                      |
| Результаты          | Медиана концентрации нейрегулина-1 $\beta$ в группе с СНсФВ составила 0,969 [0,348; 1,932] нг/мл, в группе здоровых добровольцев – 0,379 [0,195; 0,861] нг/мл и была статистически значимо выше у больных с СНсФВ ( $p=0,003$ ). Значимых корреляций между уровнем нейрегулина-1 $\beta$ и расстоянием, пройденным в Т6МХ, а также эхокардиографическими параметрами диастолической функции левого желудочка не отмечено. Среднее время наблюдения составило 456 [244; 730] дней. Зарегистрирован 21 исход: 2 СС смерти и 19 госпитализаций по поводу ХСН. Пациенты, имеющие высокие концентрации нейрегулина-1 $\beta$ ( $\geq$ Me), имели большую частоту госпитализаций по поводу ХСН (Log-rank, $p=0,046$ ) и риск развития данного исхода (отношение рисков 1,30; 95% доверительный интервал 1,01–1,66; $p=0,037$ ). |
| Заключение          | У больных с СНсФВ отмечены повышенные уровни нейрегулина-1 $\beta$ . Высокие уровни нейрегулина-1 $\beta$ у ассоциируются с повышенным риском госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ключевые слова      | Нейрегулин-1 $\beta$ ; хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; прогноз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Для цитирования     | Zhbanov K.A., Shchendrygina A.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Agadzhanian A.A., Zheleznykh E.A. et al. The Prognostic Value of Neuregulin-1 $\beta$ in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(9):3–8. [Russian: Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Агаджанян А.А., Железных Е.А. и др. Прогностическая роль нейрегулина-1 $\beta$ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):3–8].                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Автор для переписки | Щендрыгина Анастасия Александровна. E-mail: a.shchendrygina@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) является нерешенной социально значимой проблемой. СНсФВ ассоциируется с высоким уровнем госпитализаций и смертности [1]. При этом заболеваемость СНсФВ неуклонно растет. Несмотря на прогресс в лечении СНсФВ, подходы к терапии данного заболевания продолжают изучаться [2, 3].

Таким образом, существует необходимость дальнейшего изучения ведущих механизмов развития СНсФВ

для выявления новых терапевтических мишеней. Согласно современному представлению о патогенезе СНсФВ, важная роль в развитии заболевания отводится субклиническому системному воспалению и дисфункции эндотелия коронарных микрососудов, которые способствуют формированию фиброза миокарда и нарушению процессов релаксации кардиомиоцитов (КМЦ) [4].

Нейрегулин-1 $\beta$  является паракринным фактором роста, который вырабатывается эндотелиальными клетками коронарных микрососудов. Нейрегулин-1 $\beta$  – агонист рецепторов семейства ErbB, преимущественно ре-

цептора ErbB4, которые локализуются на КМЦ, а также фибробластах. Последние исследования свидетельствуют о противовоспалительных и антифибротических эффектах нейрегулина-1 $\beta$ , а также об участии данного фактора в регуляции релаксации КМЦ [5]. Показано, что у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) (СНнФВ) система нейрегулин-1 $\beta$ /ErbB4 активируется на ранних стадиях заболевания и способствует повышению устойчивости КМЦ к патологическим адренергическим стимулам, окислительному стрессу и апоптозу [5]. Клинические исследования II и III фазы показывают, что терапия рекомбинантным нейрегулином-1 $\beta$  приводит к улучшению сократительной способности миокарда, развитию обратного ремоделирования ЛЖ [5]. Кроме того, у пациентов с СНнФВ повышение уровня нейрегулина-1 $\beta$  в плазме ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [6]. В настоящее время количество исследований по оценке нейрегулина-1 $\beta$  у пациентов с СНсФВ ограничено [7].

## Цель

Определить концентрацию нейрегулина-1 $\beta$  у больных с СНсФВ и ассоциацию данного биомаркера с функциональным статусом пациентов, эхокардиографическими параметрами структурно-функционального состояния сердца, а также риском развития неблагоприятных исходов.

## Материал и методы

Проспективное наблюдательное исследование выполнено в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [8].

Набор пациентов проводился на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет) в период с сентября 2019 г. по июнь 2020 г. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

В исследование были включены 47 больных с СНсФВ. Группу здоровых добровольцев составили 40 человек. В группы наблюдения вошли мужчины и женщины в возрасте от 50 до 80 лет.

Критерии включения в исследование: наличие симптомов ХСН (II–IV функциональный класс – ФК по классификации NYHA); ФВ ЛЖ >50%; уровень N-концевого предшественника натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP) >300 пг/мл, при фибрилляции предсердий (ФП) уровень NT-proBNP составлял 660 пг/мл, наличие структурных изменений сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ): гипертрофия ЛЖ – толщи-

на задней стенки ЛЖ  $\geq 12$  мм и/или увеличение левого предсердия и/или увеличение индекса объема левого предсердия (иОЛП) >34 мл/м<sup>2</sup> и/или индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) >115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и 95 г/м<sup>2</sup> для женщин.

Критериями не включения служили острые формы ишемической болезни сердца (ИБС); нарушения проводимости сердца; инсульт в течение 3 мес до начала исследования; хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии; тяжелые нарушения функции печени; обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта; острая почечная недостаточность; сахарный диабет 1-го типа; гипо- или гипертиреоз в стадии декомпенсации; аутоиммунные заболевания; хронические вирусные заболевания (в том числе вирусные гепатиты В и С, носительство ВИЧ), бактериальные и грибковые инфекции, а также злокачественные новообразования на момент включения, или выявленные в течение 6 мес после включения в исследование.

Группа здоровых добровольцев была сформирована с целью контроля уровня нейрегулина-1 $\beta$  у здоровых лиц и включала 40 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска развития ССЗ, без характерных жалоб по поводу ССЗ, доказанных ССЗ и признаков поражения сердечно-сосудистой системы при обследовании (общий анализ крови, липидный состав крови, биохимический анализ крови, результаты электрокардиографии, ЭхоКГ).

## Клинические данные

Демографические и клинические параметры включали пол, возраст, массу тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), факторы риска развития ССЗ, сопутствующую патологию и регистрировались в индивидуальной электронной карте больного в системе RedCAP. У пациентов с СНсФВ регистрировали ФК ХСН согласно классификации NYHA. Функциональный статус оценивали при помощи теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ).

## Биомаркеры

Уровень биомаркеров определяли в образцах плазмы крови, которые были предварительно заморожены и хранились при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Оценка концентрации нейрегулина-1 $\beta$  проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора NRG-1 $\beta$  DuoSet ELISA, коэффициент вариации (CV) внутри серий составлял 6,1%, между анализами – 13,8%. Определение уровня NT-proBNP осуществляли с помощью метода иммунохимического анализа с использованием набора Elecsys proBNP II. Учет результатов выполняли в автоматическом режиме с помощью анализатора Cobase E601.

## Эхокардиография

Исследование выполнял на аппарате Toshiba Apilo 500 в соответствии с российскими рекомендациями сертифицированный специалист, который не был ознакомлен с клиническими данными пациента. Оцениваемые параметры ЭхоКГ включали параметры площади и объемов обоих предсердий, объемов и массы ЛЖ. Все волюметрические параметры были индексируются на площадь поверхности тела. ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с использованием методов пульсовой и тканевой доплерографии с определением параметра E/e'. Оценивали состояние клапанного аппарата сердца.

Через 2 года от момента включения оценивали случаи сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

## Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., USA). Количественные показатели описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. Направление и тесноту корреляций между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Построение прогностической модели в группе больных с СНсФВ выполняли с помощью анализа Каплана-Мейера и регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Статистическую значимость оценивали на основании логрангового теста (Log-rank test) при проведении анализа Каплана-Мейера, критерия Вальда – при регрессии Кокса. При проведении регрессии Кокса результаты представляли как отношение рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Была проведена оценка значимости нейрегулина-1β как фактора в целом, так и в качестве вклада ряда факторов (нейрегулин-1β, пол, возраст, уровень NT-proBNP) в совокупности. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

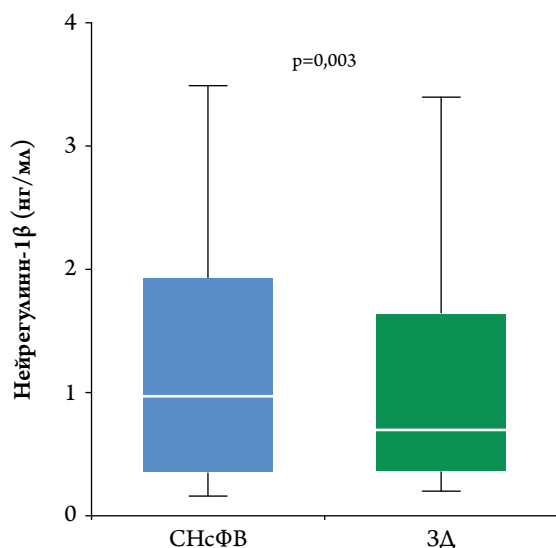
Основные характеристики групп наблюдения представлены в табл. 1. В группе СНсФВ преобладали женщины – 32 (68%), средний возраст составил 70 [66; 77] лет, пациенты имели избыточную массу тела. ФВ ЛЖ составила 57 [56; 58] %, иОЛП – 41 [38; 45] мл/м<sup>2</sup>, иММЛЖ – 110 [102; 118] г/м<sup>2</sup>.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (n=47)

| Показатель                   |                  | Значение             |
|------------------------------|------------------|----------------------|
| Мужчины, n (%)               |                  | 15 (31,9)            |
| Возраст, годы                |                  | 70 [66; 77]          |
| Курение, n (%)               |                  | 7 (31,8)             |
| ИМТ, кг/м²                   |                  | 32,19 [29,75; 37,77] |
| Креатинин, мкмоль/л          |                  | 102 [96; 110]        |
| СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м² |                  | 49,74 [68,09; 40,79] |
| NT-proBNP, пг/мл             |                  | 692 [453; 956]       |
| ФК ХСН II по NYHA, n (%)     |                  | 36 (80)              |
| ФК ХСН III–IV по NYHA, n (%) |                  | 11 (20)              |
| Т6МХ, м                      |                  | 368 [323; 405]       |
| Коморбидность, n (%)         |                  |                      |
| ГБ                           |                  | 46 (97,9)            |
| СД 2-го типа                 |                  | 22 (46,8)            |
| Дислипидемия                 |                  | 32 (68,0)            |
| ХБП                          |                  | 18 (38,53)           |
| ФП                           |                  | 34 (72,3)            |
| ИБС                          |                  | 21 (44,7)            |
| ЭхоКГ                        |                  |                      |
| ФВ ЛЖ, %                     |                  | 57 [56; 58]          |
| иОЛП, мл/м²                  |                  | 41 [38; 45]          |
| иММЛЖ, г/м²                  |                  | 110 [102; 118]       |
| ОТС ЛЖ                       |                  | 0,46 [0,45; 0,48]    |
| Е/А                          |                  | 0,8 [0,6; 1,3]       |
| Е/е'                         |                  | 11 [10; 13]          |
| ТМД Ems, см/с                | Пациенты ≥75 лет | 6 [3; 8]             |
|                              | Пациенты <75 лет | 5 [5; 6]             |
| ТМД Eml, см/с                | Пациенты ≥75 лет | 8 [6; 9]             |
|                              | Пациенты <75 лет | 8 [7; 8]             |
| Лекарственная терапия        |                  |                      |
| Ингибитор АПФ, n (%)         |                  | 26 (55,3)            |
| БРА, n (%)                   |                  | 15 (31,0)            |
| Бета-адреноблокаторы, n (%)  |                  | 35 (74,5)            |
| Статины, n (%)               |                  | 36 (76,6)            |
| АМКР, n (%)                  |                  | 18 (38,3)            |
| Петлевые диуретики, n (%)    |                  | 33 (70,2)            |

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q1; Q3], если не указано иное. ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕП; NT-proBNP – N-концевой предшественник натрийуретического мозгового пептида; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; иОЛП – индекс объема левого предсердия; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка; Е/А – отношение скорости раннего наполнения левого желудочка к скорости наполнения во время предсердной систолы; ТМД Ems – тканевая доплерометрия септальной створки митрального клапана; ТМД Eml – тканевая доплерометрия свободной створки митрального клапана; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Рисунок 1. Концентрация нейрегулина-1β в исследуемых группах



CHcFB – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ЗД – здоровые добровольцы.

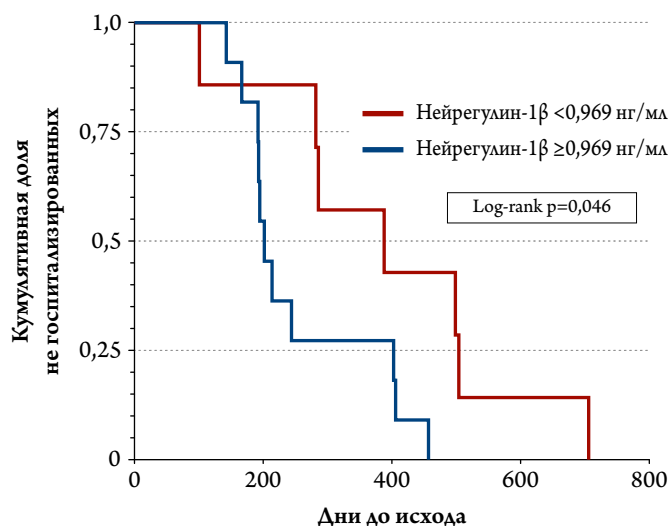
Группу здоровых добровольцев составили 40 человек, из них 18 (45%) мужчины, средний возраст составил 56 [53; 61] лет, 5 (12,5%) были курильщиками, средний ИМТ 25,97 [24,05; 28,06] кг/м<sup>2</sup>, уровень NT-proBNP составил 51 [24; 87] пг/мл.

Концентрация нейрегулина-1β была значимо выше в группе CHcFB по сравнению с таковой в группе здоровых добровольцев и составила 0,969 [0,348; 1,932] и 0,379 [0,195; 0,861] нг/мл, соответственно ( $p=0,003$ ) (рис. 1).

У пациентов с CHcFB II ФК уровень биомаркера был сопоставим с таковым у пациентов с ФК III–IV (0,79 [0,32; 2,01] и 0,97 [0,55; 1,78] соответственно;  $p=0,820$ ). Не отмечено корреляций между уровнями нейрегулина-1β и NT-proBNP ( $r=-0,011$ ;  $p=0,98$ ). Значимых ассоциаций между уровнем нейрегулина-1β и пройденным расстоянием при проведении Т6МХ выявлено не было ( $r=0,166$ ;  $p=0,275$ ). Не отмечено статистически значимых взаимосвязей уровня нейрегулина-1β с параметрами диастолической функции ЛЖ. Выявлена положительная связь средней силы между нейрегулином-1β и относительной толщиной стенки ЛЖ ( $r=0,354$ ;  $p=0,015$ ).

Среднее время наблюдения составило 456 [244; 730] дней. СС смерть зарегистрирована у 2 пациентов (1 пациент скончался от острого нарушения мозгового кровообращения, один от острой сердечной недостаточности), повторные госпитализации по поводу ХСН – у 19 больных. При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса установлена ассоциация нейрегулина-1β с риском повторных госпитализаций по поводу ХСН (ОР 1,30; 95% ДИ 1,01–1,66;  $p=0,037$ ). В ходе многофакторного регрессионного анализа при включении в модель пола, возраста, уровня NT-proBNP ассоциация уровня нейрегулина-1β

Рисунок 2. Кривая Каплана–Мейера риска повторных госпитализаций в зависимости от уровня нейрегулина-1β



Группы пациентов с CHcFB были разделены на подгруппы с высокой концентрацией нейрегулина-1β ( $\text{CHcFB} \geq \text{Me}$ ,  $\geq 0,969$  нг/мл) и низкой ( $< \text{Me}$ ).

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; CHcFB – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

с риском госпитализации с декомпенсацией ХСН оставалась статистически значимой (ОР 1,39; 95% ДИ 1,04–1,89;  $p=0,028$ ). В дальнейшем проведена стратификация группы CHcFB в зависимости от уровня нейрегулина-1β и отмечено, что у пациентов, имевших высокие концентрации нейрегулина-1β ( $\geq \text{Me}$ ,  $\geq 0,969$  нг/мл) [7], риск повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН был статистически значимо выше (log-rank test;  $p=0,046$ ; рис. 2). Ассоциации уровня нейрегулина-1β с риском смерти не выявлено (ОР 0,628; 95% ДИ 0,10–1,42;  $p=0,397$ ).

## Обсуждение

В данном проспективном наблюдательном исследовании показано, что у больных с CHcFB концентрации нейрегулина-1β статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Не отмечено корреляций биомаркера с уровнем NT-proBNP, функциональным статусом, эхокардиографическими параметрами диастолической дисфункции ЛЖ. Высокие уровни нейрегулина-1β у больных с CHcFB статистически значимо ассоциировались с высоким риском госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

В нашем исследовании определены более высокие концентрации нейрегулина-1β у больных с CHcFB при сравнении с таковыми в группе здоровых добровольцев. В настоящее время проведено лишь одно исследование по оценке данного биомаркера у пациентов с CHcFB [7]. В данной работе авторы оценивали уровень нейрегулина-1β у пациентов с CHcFB, с СНнФВ и здоро-

вых участников и показали, что в группе СНсФВ концентрации нейрегулина-1 $\beta$  были статистически значимо выше, чем у пациентов с СНнФВ, при этом концентрация биомаркера была ниже у пациентов с СНсФВ, чем у здоровых добровольцев [7]. Важно подчеркнуть, что в исследовании С. Неге и соавт. [7] уровень нейрегулина-1 $\beta$  у здоровых участников был достаточно высоким, значительно выше, чем в группах здоровых добровольцев в других исследованиях [9–11].

В данной работе не отмечено ассоциаций уровня нейрегулина-1 $\beta$  с клиническими (ФК по классификации NYHA) и лабораторными параметрами тяжести СНсФВ (уровень NT-proBNP), а также функциональным статусом пациентов (Т6МХ). В исследовании С. Неге и соавт. [7] выявлена обратная зависимость концентраций биомаркера и ФК ХСН. При более тяжелом течении ХСН (III–IV ФК по классификации NYHA) у больных с СНсФВ уровень нейрегулина-1 $\beta$  снижался ( $p=0,030$ ). В нашей работе не отмечено ассоциаций уровня нейрегулина-1 $\beta$  с параметрами диастолической функции ЛЖ, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [7].

Нами впервые показано, что у больных с СНсФВ более высокие концентрации нейрегулина-1 $\beta$  ассоциировались с высоким риском повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Влияние нейрегулина-1 $\beta$  оставалось статистически значимым после включения в модель таких параметров, как пол, возраст, уровень NT-proBNP. Ранее С. Неге и соавт. [7] показали, что пациенты с СНсФВ и ИБС с высокой концентрацией нейрегулина-1 $\beta$  чаще достигали комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, трансплантация сердца), чем пациенты с низкими концентрациями нейрегулина-1 $\beta$  (лог-ранговый тест 0,020).

Причины повышения нейрегулина-1 $\beta$  у пациентов с СНсФВ продолжают изучаться. Обсуждается влияние воспаления на выработку нейрегулина-1 $\beta$ , а также его противовоспалительная и антифибротическая активность [5]. Учитывая, что процессы системного воспаления и фиброза являются значимыми в развитии СНсФВ, в дальнейшем представляется важным исследовать ассоциации нейрегулина-1 $\beta$  с маркерами системного воспаления, которые также продемонстрировали свою прогностическую значимость при ССЗ [12].

Таким образом, данное исследование дополняет имеющиеся представления об уровне нейрегулина-1 $\beta$  у больных с СНсФВ и его прогностической значимости. Несмотря на преимущества, исследование имеет ряд огра-

ничений, в числе которых небольшая выборка, что не позволяет оценить роль ряда других факторов, потенциально влияющих на частоту госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, таких как функция почек, сопутствующие заболевания, медикаментозная терапия. Наше исследование проведено до завершения рандомизированного клинического исследования EMPEROR-Preserved, в котором продемонстрировано влияние препарата эмпаглифлозина на снижение частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [2]. Кроме того, в настоящее время нельзя достоверно утверждать, что концентрация нейрегулина-1 $\beta$  в плазме крови отражает патофизиологические процессы, происходящие в миокарде.

Таким образом, данное исследование является pilotным и формирует предпосылки для проведения дальнейших работ по оценке роли нейрегулина-1 $\beta$  у больных с СНсФВ, изучения механизмов его участия в патогенезе данного заболевания.

## Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что концентрация нейрегулина-1 $\beta$  у больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса выше, чем у здоровых добровольцев. Высокие уровни нейрегулина-1 $\beta$  у данных больных значимо ассоциируются с высоким риском госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности, что может свидетельствовать о значимой роли системы нейрегулина-1 $\beta$  у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Однако необходимы дальнейшие исследования с включением большего числа пациентов.

## Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20-315-90089, научного гранта «Клиническая и прогностическая значимость нейрегулина-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и его взаимосвязь с маркерами оксидативного стресса, фиброза и воспаления».

## Конфликт интересов

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

Статья поступила 28.06.2022

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Soci-

ety of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фо-

- мин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.А., Васюк Ю.А., Гарганева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
3. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
4. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
5. De Keulenaer GW, Feyen E, Dugaucquier L, Shakeri H, Shchendrygina A, Belenkov YN et al. Mechanisms of the Multitasking Endothelial Protein NRG-1 as a Compensatory Factor During Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(10):e006288. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288
6. Ky B, Kimmel SE, Safa RN, Putt ME, Sweitzer NK, Fang JC et al. Neuregulin-1 $\beta$  Is Associated With Disease Severity and Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2009;120(4):310–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310
7. Hage C, Wårdell E, Linde C, Donal E, Lam CSP, Daubert C et al. Circulating neuregulin-1 $\beta$  in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020;7(2):445–55. DOI: 10.1002/ehf2.12615
8. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2019;13(Suppl 1):S31–4. DOI: 10.4103/sja.SJA\_543\_18
9. Geisberg C, Wang G, Safa RN, Smith HM, Anderson B, Peng X-Y et al. Circulating neuregulin-1 $\beta$  levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia: Coronary Artery Disease. 2011;22(8):577–82. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32834d3346
10. Wang R, Wang Y, Hu R, Chen X, Song M, Wang X. Decreased plasma levels of neureglin-1 in drug naïve patients and chronic patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2015;606:220–4. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.09.010
11. Zhbanov K.A., Shchendrygina A.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.V., Suvorov A.Yu., Ablyametova A.S. et al. Plasma Level's of Neuregulin-1 in Healthy People. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):853–9. [Russian: Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Суворов А.Ю., Аблямбетова А.С. и др. Уровень циркулирующего нейрегулина-1 у здоровых добровольцев. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(6):853-9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-11-01
12. Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, Hamitova A, Lakman I, Krioni I et al. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):550. DOI: 10.3390/jcm9020550

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.  
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

## СТРЕЙН ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КАК ПРЕДИКТОР РЕЗУЛЬТАТА ДИАСТОЛИЧЕСКОГО СТРЕСС-ТЕСТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Изучение возможности использовать стрейн левого предсердия (СЛП) для прогнозирования результатов неинвазивного диастолического стресс-теста (ДСТ) у больных артериальной гипертензией (АГ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Материал и методы   | В исследование включены 98 пациентов с ранее диагностированной АГ, которым в ходе обследования, проводимого в связи с жалобами на одышку, сердцебиение или боли в области сердца, выполнены ДСТ и трансторакальная эхокардиография, включавшая определение СЛП в фазу резервуара, индекса объема левого предсердия (ИОЛП), систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и отношение скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана ( $E/e'$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Результаты          | ДСТ оказался отрицательным у 52 пациентов (1-я группа) и положительным у 46 (2-я группа). Во 2-й группе были больше средние величины $E/e'$ – 11,0 [9,4; 12,6] против 9,0 [7,9; 11,1], $p=0,0003$ ; ИОЛП – 33,8 [29,0; 40,0] мл/м <sup>2</sup> против 28,0 мл/м <sup>2</sup> [25,0; 32,9], $p=0,0001$ ; СДЛА – 29,0 мм рт. ст. [28,0; 30,0] против 26,0 мм рт. ст. [25,0; 28,0], $p<0,0001$ , но меньше СЛП – 19,0% [18,0; 21,0] против 24,0% [22,0; 28,0], $p<0,0001$ . Прогностические возможности СЛП в отношении сердечной недостаточности оказались выше, чем у других эхокардиографических показателей. Площадь под ROC-кривой (AUC) для стрейна резервуара составила 0,922 (95% доверительный интервал – ДИ 0,851–0,967) и была статистически значимо больше, чем для $E/e'$ – 0,713 (0,613–0,800), ИОЛП – 0,724 (0,624–0,809) и СДЛА – 0,764 (0,668–0,844). СЛП в фазу резервуара менее 22% позволяет прогнозировать положительный результат ДСТ с вероятностью 88,9% (76,5–95,2%). Более высокие значения стрейна с вероятностью 88,7% (77,4–94,7%) позволяют ожидать отрицательный результат ДСТ. |
| Заключение          | При невозможности выполнения ДСТ для неинвазивной диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса его положительный результат может быть предсказан при снижении СЛП в фазу резервуара до 21% и менее. Диагностическая точность критерия составляет 88,8% (81,0–93,6%).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ключевые слова      | Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; артериальная гипертензия; диастолический стресс-тест; стрейн левого предсердия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Для цитирования     | Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O. Left Atrial Strain as a Predictor of Diastolic Stress Test Results in Patients With Arterial Hypertension. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(9):9–17. [Russian: Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О. Стрейн левого предсердия как предиктор результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):9–17].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Автор для переписки | Мазур Вера Вячеславовна. E-mail: vera.v.mazur@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

### Введение

Под сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) понимают повышение давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) в покое или при физической нагрузке, не связанное с нарушением его систолической функции. «Золотым стандартом» диагностики СНсФВ является прямое измерение конечного диастолического давления в ЛЖ или давления заклинивания легочных капилляров. Однако в широкой клинической практике для диагностики СНсФВ допустимо использовать косвенные признаки повышенного давления наполнения ЛЖ, такие как повышенный уровень натрийуретических пептидов в крови [1], отношение ско-

рости трансмитрального кровотока к скорости смещения митрального кольца ( $E/e'$ ) >9 [2–4], систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) >35 мм рт. ст. [2, 5], а также индекс объема левого предсердия (ИОЛП) >34 мл/м<sup>2</sup> при синусовом ритме и >40 мл/м<sup>2</sup> при фибрилляции предсердий (ФП) [1, 2].

Поскольку ни один из названных показателей не может быть единственным критерием диагностики СНсФВ [6], рекомендуется интегрированный подход с использованием нескольких неинвазивных признаков повышения давления наполнения [2]. Однако даже при таком подходе диагностировать СНсФВ удастся лишь у 60% больных, так как на ранних стадиях заболевания повышения дав-

ления наполнения в условиях физического покоя не отмечается.

Одним из решений данной проблемы является использование для диагностики СНсФВ неинвазивного диастолического стресс-теста (ДСТ), т.е. определение эхокардиографических признаков повышения давления наполнения после дозированной физической нагрузки [7, 8]. Критерием диагностики СНсФВ служит повышение при нагрузке отношения  $E/e' \geq 15$  с одновременным увеличением скорости трикуспидальной регургитации до 3,4 м/с и более [2, 8].

ДСТ – более доступный метод исследования, чем инвазивное измерение давления наполнения ЛЖ, однако его широкое использование ограничено двумя обстоятельствами. Во-первых, для выполнения ДСТ требуется лаборатория, оснащенная и лицензированная для проведения как эхокардиографических исследований, так и нагрузочных проб. Во-вторых, для выполнения ДСТ требуется либо специалист, аккредитованный по двум различным специальностям (ультразвуковая диагностика и функциональная диагностика), либо два соответствующих специалиста. В результате в клинической практике ДСТ становится не более доступным, чем инвазивная диагностика СНсФВ.

В проведенных в последние годы исследованиях показано, что стрейн левого предсердия (СЛП) в фазу резервуара, определяемый с помощью технологии отслеживания серого пятна (speckle-tracking), обладает большей дискриминирующей способностью в отношении СНсФВ, чем другие эхокардиографические признаки [9–12]. Специалисты исследовательской группы по биомаркерам и визуализации Европейского общества кардиологов пришли к согласованному мнению о необходимости дальнейшего изучения возможности интеграции СЛП в алгоритм неинвазивной диагностики СНсФВ [13]. Учитывая отмеченные проблемы выполнения ДСТ в обычной клинической практике, считаем актуальным изучить возможность замены результатов ДСТ результатами определения СЛП в условиях покоя.

## Цель

Изучение возможности использования СЛП для прогнозирования результатов неинвазивного ДСТ у больных АГ.

## Материал и методы

Обсервационное одномоментное одноцентровое исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Тверского ГМУ Минздрава России. Все больные при поступлении в стационар давали письменное информиро-

ванное согласие на использование результатов проводимых исследований в научных целях.

В исследование последовательно включали всех пациентов с ранее диагностированной АГ, которым в ходе обследования, проводимого в связи с жалобами на одышку, сердцебиение или боли в области сердца, были выполнены ДСТ и определение показателей деформации миокарда левого предсердия.

В исследование не включали пациентов с типичными приступами стенокардии напряжения, инфарктом миокарда или вмешательством на коронарных артериях в анамнезе, постоянной и персистирующей ФП. Из исследования были исключены пациенты, у которых при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) не была выявлена гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), отмечалось снижение фракции выброса (ФВ) менее 50% или поражение клапанов сердца, а также пациенты, у которых при точном мониторингировании ЭКГ или при проведении пробы с физической нагрузкой были выявлены признаки транзиторной ишемии миокарда.

Учитывали пол и возраст пациентов, наличие сопутствующего сахарного диабета и ожирения, прием антигипертензивных средств и уровень АД на момент исследования. Избыточную массу тела диагностировали при индексе массы тела 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение – при  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. Целевым считали уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст.

Всем пациентам была выполнена трансторакальная ЭхоКГ (аппарат Vivid S70, GE, США), при которой определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), ФВ ЛЖ, ИОЛП, СДЛА и отношение скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана ( $E/e'$ ) [13].

У лиц без ожирения ГЛЖ диагностировали и оценивали по массе миокарда ЛЖ, нормированной по площади поверхности тела: 116–131 г/м<sup>2</sup> у мужчин или 96–108 г/м<sup>2</sup> у женщин – небольшая ГЛЖ (1-я степень), 132–148 или 109–121 г/м<sup>2</sup> – умеренная ГЛЖ (2-я степень), при больших значениях массы миокарда – тяжелая ГЛЖ (3-я степень). У лиц с ожирением массу миокарда нормировали по росту: 49–55 г/м<sup>2,7</sup> у мужчин или 45–51 г/м<sup>2,7</sup> у женщин – 1-я степень, 56–63 г/м<sup>2,7</sup> у мужчин или 52–58 г/м<sup>2,7</sup> у женщин – 2-я степень, не менее 64 г/м<sup>2,7</sup> у мужчин или 59 г/м<sup>2,7</sup> у женщин – 3-я степень [14].

Для оценки состояния левого предсердия определяли ИОЛП и показатели деформации в фазу резервуара. Объем левого предсердия рассчитывали с использованием бипланового метода, основанного на суммировании дисков в апикальных четырех- и двухкамерной позициях. Дилатацию левого предсердия констатировали при ИОЛП  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup>. Двумерную ЭхоКГ с технологией

отслеживания серого пятна и последующий анализ спектрекинга проводили на ультразвуковых изображениях с частотой кадров не менее 50 в секунду. Кривые деформации левого предсердия были созданы путем ручного отслеживания эндокардиальной границы в апикальной четырехкамерной проекции в конце диастолы в соответствии с алгоритмом R–R (нулевой уровень деформации установлен на зубце R). Стрейн резервуара определялся как пиковый продольный СЛП [15].

ДСТ проводили в соответствии с действующими российскими и международными рекомендациями [8, 16], в качестве физической нагрузки использовали велоэргометрию в положении пациента сидя с начальной нагрузкой 25 Вт в течение 3 мин с последующим приростом на 25 Вт каждые 3 мин до достижения целевой частоты сердечных сокращений – ЧСС (85% от максимальной) или появления симптомов (одышки), не позволяющих продолжить выполнение теста. На протяжении всего теста пациентами поддерживалась скорость педалирования 60 об/мин. При выполнении ДСТ оценивали двухмерные и доплеровские эхокардиографические изображения в покое и в течение не более 2 мин после нагрузки, анализировали соотношение  $E/e'$  и максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Критерием положительного ДСТ считали повышение  $E/e' \geq 15$  с одновременным увеличением скорости трикуспидальной регургитации до 3,4 м/с и более.

Для статистического анализа использовали программный продукт MedCalc Statistical Software version 20.106 (<https://www.medcalc.org>; 2022). Определяли медиану (Me) и межквартильный интервал [Q1; Q3] для числовых переменных, выборочную долю – для категориальных. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали по критерию Манна–Уитни и критерию хи-квадрат. Прогностические возможности числовых переменных оценивали по площади под кривыми ошибок (ROC-кривыми).

## Результаты

В исследование были включены 98 пациентов в возрасте от 40 до 82 лет, большую часть из которых составляли женщины (табл. 1). У подавляющего большинства пациентов (90,8%) отмечались избыточная масса тела или ожирение, у каждого четвертого – сахарный диабет, у каждого пятого – пароксизмальная ФП. Все больные получали комбинированную антигипертензивную терапию, в 60,2% случаев включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторы рецепторов ангиотензина II) и бета-адреноблокаторы. У большинства пациентов на момент обследования был достигнут целевой уровень АД. По данным ЭхоКГ, у всех пациентов отмечалась ГЛЖ, которая сопровождалась повышением

**Таблица 1.** Характеристика обследованных больных артериальной гипертензией

| Показатель                                  | Значение          |
|---------------------------------------------|-------------------|
| Возраст, годы, Me [Q1; Q3]                  | 60,5 [55,0; 66,0] |
| Мужчины, n (%)                              | 29 (29,6)         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]        | 30,5 [27,1; 33,4] |
| Избыточная масса тела, n (%)                | 38 (38,8)         |
| Ожирение, n (%)                             | 51 (52,0)         |
| Сахарный диабет, n (%)                      | 25 (25,5)         |
| Пароксизмальная ФП, n (%)                   | 18 (18,4)         |
| ИАПФ/БРА, n (%)                             | 94 (95,9)         |
| Бета-адреноблокаторы, n (%)                 | 62 (63,3)         |
| Тиазидные диуретики, n (%)                  | 44 (44,9)         |
| Антагонисты кальция, n (%)                  | 52 (53,1)         |
| Целевой уровень АД, n (%)                   | 78 (79,6)         |
| ГЛЖ 1-й степени, n (%)                      | 45 (45,9)         |
| ГЛЖ 2-й степени, n (%)                      | 35 (35,7)         |
| ГЛЖ 3-й степени, n (%)                      | 18 (18,4)         |
| $E/e'$ , Me [Q1; Q3]                        | 10,2 [8,6; 11,8]  |
| $E/e' > 9$ , n (%)                          | 62 (63,3)         |
| ИОЛП, мл/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]       | 31,0 [27,0; 35,0] |
| ИОЛП $> 34$ мл/м <sup>2</sup> , n (%)       | 32 (32,7)         |
| СДЛА, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]               | 28,0 [26,0; 30,0] |
| СДЛА $> 35$ мм рт. ст., n (%)               | 2 (2,0)           |
| Стрейн ЛП в фазу резервуара, %, Me [Q1; Q3] | 22,0 [19,0; 24,0] |

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка;  $E/e'$  – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ФП – фибрилляция предсердий; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

давления наполнения ЛЖ в 62 (63,3%) и дилатацией левого предсердия в 32 (32,7%) случаях. СЛП в фазу резервуара варьировал от 12,5 до 37,0% и у 97 (99,0%) пациентов был ниже условной границы нормы (36%).

По результатам ДСТ пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 52 (53,1%) пациента с отрицательным результатом теста, во 2-ю группу – 46 (46,9%) пациентов с положительным результатом. Больные 2-й группы в среднем были старше, у них чаще отмечалось ожирение, сахарный диабет и выраженная ГЛЖ. Давление наполнения ЛЖ ( $E/e'$ ), ИОЛП и давление в легочной артерии во 2-й группе были в среднем выше, а СЛП в фазу резервуара – ниже, чем в 1-й группе (табл. 2).

ROC-анализ показал, что СЛП, ИОЛП, давление наполнения ЛЖ ( $E/e'$ ) и СДЛА могут использоваться для прогнозирования результатов ДСТ у больных АГ (рис. 1, табл. 3).

Прогностические возможности СЛП заметно выше, чем у других эхокардиографических показателей (табл. 4). СЛП в фазу резервуара менее 22% позволяет прогнозировать положительный результат ДСТ с веро-

Таблица 2. Характеристика пациентов в выделенных группах

| Показатель                            | Группы пациентов  |                   | p       |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
|                                       | 1-я (n=52)        | 2-я (n=46)        |         |
| Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]            | 56,0 [50,5; 61,5] | 65,0 [60,0; 68,0] | <0,0001 |
| Мужчины, n (%)                        | 17 (32,7)         | 12 (26,1)         | 0,4769  |
| Ожирение, n (%)                       | 19 (36,5)         | 32 (69,6)         | 0,0012  |
| Сахарный диабет, n (%)                | 5 (9,6)           | 20 (43,5)         | 0,0001  |
| Пароксизмальная ФП, n (%)             | 6 (11,5)          | 12 (26,1)         | 0,0648  |
| ГЛЖ 2–3-й степени, n (%)              | 16 (30,8)         | 37 (80,4)         | <0,0001 |
| Е/е, Ме [Q1; Q3]                      | 9,0 [7,9; 11,1]   | 11,0 [9,4; 12,6]  | 0,0003  |
| ИОЛП, мл/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3] | 28,0 [25,0; 32,9] | 33,8 [29,0; 40,0] | 0,0001  |
| СДЛА, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]         | 26,0 [25,0; 28,0] | 29,0 [28,0; 30,0] | <0,0001 |
| Стрейн ЛП, %, Ме [Q1; Q3]             | 24,0 [22,0; 28,0] | 19,0 [18,0; 21,0] | <0,0001 |

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; Е/е – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ЛП – левое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 3. Характеристика ЭхоКГ-показателей как критериев диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

| Показатель | AUC (95% ДИ)        | p       | Критерий | Se (95% ДИ)       | Sp (95% ДИ)       |
|------------|---------------------|---------|----------|-------------------|-------------------|
| Е/е'       | 0,713 (0,613–0,800) | <0,0001 | >9,5     | 73,91 (58,9–85,7) | 59,62 (45,1–73,0) |
| ИОЛП       | 0,724 (0,624–0,809) | <0,0001 | >30      | 71,74 (56,5–84,0) | 65,38 (50,9–78,0) |
| СДЛА       | 0,764 (0,668–0,844) | <0,0001 | >28      | 67,39 (52,0–80,5) | 76,92 (63,2–87,5) |
| Стрейн ЛП  | 0,922 (0,851–0,967) | <0,0001 | ≤21      | 86,96 (73,7–95,1) | 90,38 (79,0–96,8) |

AUC – площадь под кривой ошибок; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; Е/е' – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Рисунок 1. ROC-кривые стрейна левого предсердия (ЛП), систолического давления в легочной артерии (СДЛА), индекса объема левого предсердия (ИОЛП) и давления наполнения левого желудочка (Е/е'), как предикторов положительного результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией

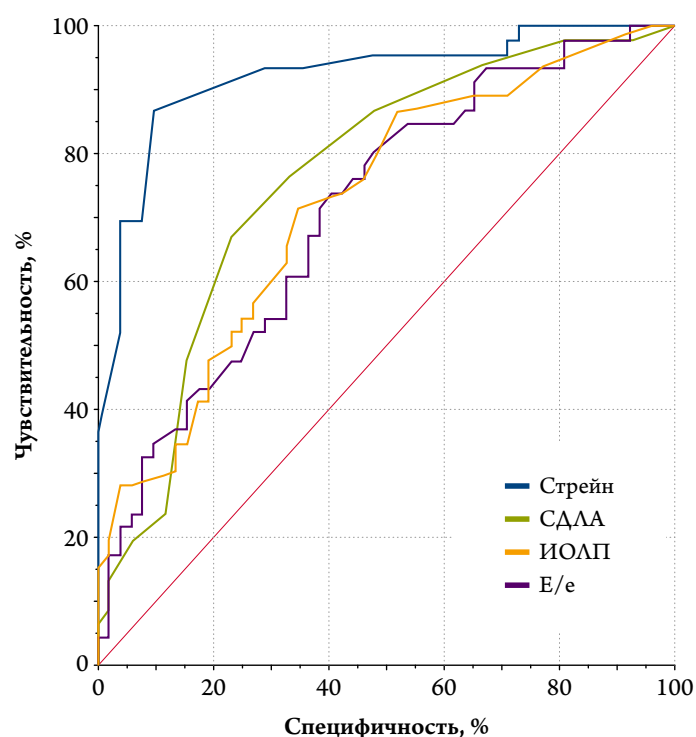


Таблица 4. Сравнение диагностических возможностей эхокардиографических показателей в отношении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

| Сравниваемые показатели | Разность AUC | 95% ДИ        | p      |
|-------------------------|--------------|---------------|--------|
| Стрейн ЛП – СДЛА        | 0,158        | 0,0478–0,268  | 0,0049 |
| Стрейн ЛП – ИОЛП        | 0,199        | 0,100–0,297   | 0,0001 |
| Стрейн ЛП – Е/е'        | 0,209        | 0,0975–0,321  | 0,0002 |
| СДЛА – ИОЛП             | 0,0406       | –0,102–0,183  | 0,5765 |
| СДЛА – Е/е'             | 0,0514       | –0,0858–0,189 | 0,4626 |
| ИОЛП – Е/е'             | 0,0109       | –0,131–0,153  | 0,8805 |

AUC – площадь под кривой ошибок; ДИ – доверительный интервал; Е/е' – отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ЛП – левое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

ятностью 88,9% (76,5–95,2%). Более высокие значения стрейна с вероятностью 88,7% (77,4–94,7%) позволяют ожидать отрицательный результат ДСТ. Диагностическая точность указанного критерия составляет 88,8% (81,0–93,6%).

## Обсуждение

Проведенное исследование показало, что почти у 50% больных АГ II стадии, предъявляющих жалобы на одышку, сердцебиение или неангиозные боли в области сердца, при ДСТ выявляется СНсФВ, что полностью согласует-

# СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

**форсига**  
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

## ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНнФV #1-3

**↓ 26%**

**Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН<sup>\*,3</sup>**

ОР 0,74, ДИ 95% (0,65–0,85),  $p = 0,000001$ , NNT = 21

**↓ 18%**

**Снижает риск СС смерти<sup>3\*\*\*</sup>**

ОР 0,82, ДИ 95% (0,69–0,98)

**↓ 30%**

**Снижает риск госпитализаций<sup>3\*\*\*</sup>**

ОР 0,70, ДИ 95% (0,59–0,85)



\* Имеется в виду сочетание характеристик: снижения относительного риска сердечно-сосудистой смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF и отсутствия необходимости титровать дозу дапаглифлозина для пациентов с ХСНнФV вне зависимости от СД 2 типа.



**1 таблетка  
10 мг<sup>1</sup>**



**1 раз  
в сутки<sup>1</sup>**



**без  
титрации<sup>1</sup>**



**включен в ЖНВЛП<sup>4</sup> и ОНЛС<sup>5</sup>,  
в рекомендации по ХСН<sup>2</sup>**

ФОРСИГА, 10 мг (дапаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинационной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов глюкокортикоидного полиморфа-1 (ППГ-1) экзамидом пролонгированного действия в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинационной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. \* возраст у мужчин  $\geq 55$  лет или  $\geq 60$  лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность HFrEF функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания: \* гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину или/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата. \* Сахарный диабет 1-го типа. \* Диабетический кетоацидоз. \* Нарушение функции почек при расчетной СКФ (СКФ)  $< 25$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (для начала терапии) (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). \* Беременная стадия почечной недостаточности, требующая проведения диализа (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). \* Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. \* Беременность и период грудного вскармливания. \* Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). \* С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателей гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностированной беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденного/младенца. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, и разжевывая. СД2. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов ППГ-1 – экзамидом пролонгированного действия, в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинационная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочные

действие. Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период пострегистрационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распространены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ),  $< 1/100$ , нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неутонченной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто\* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции<sup>4</sup>; инфекция мочевыводящих путей<sup>4</sup>; нечасто\*\* – вульвовагинальный зуд, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (ангина Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина); нечасто\*\* – снижение ОЦР<sup>5</sup>; жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2).<sup>4</sup> Нарушения со стороны нервной системы: часто\* – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто\*\* – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто\* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто\* – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто\* – дисурия, полиурия; нечасто\*\* – нектрия. Лабораторные и инструментальные данные: часто\* – дислипидемия, повышение значений гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто\*\* – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии. \* Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. \*\* См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции: включают, например, следующие определенные предположительные термины: вульвовагинальный трихомоназ инфекция, вагинальную инфекцию, баланит, грибовидную инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию половых органов, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. \* Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предположительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, трипанит, инфекция почек и простаты. \* Снижение ОЦР включает, например, следующие заранее определенные предположительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия. Таблица включает предположительные термины: гиповолемия, полиурия и увеличение диуреза. Средние изменения значений гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита  $> 55\%$  отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. \* Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе. НР отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предположительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, нечеткая сыпь, зудящая сыпь, макулопупулезная сыпь, макулоэритемная сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. 8 плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований (группа, получающая дапаглифлозин: n=5936; контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». \* Отмечены у  $\geq 2\%$  пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на  $\geq 1\%$  чаще, чем в группе плацебо. \*\* Отмечены у  $\geq 0,2\%$  пациентов и на  $\geq 0,1\%$  чаще у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г.

ХСНнФV – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. СС – сердечно-сосудистый. СН – сердечная недостаточность.

<sup>1</sup> События первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, госпитализация и неотложное обращение по поводу СН. \*\* Включая неотложные обращения по причине СН. \*\* Компонент конечной первичной точки эффективности в исследовании DAPA-HF. <sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г. <sup>3</sup> Клиническая рекомендация Хроническая сердечная недостаточность 2020. [https://cardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_...\\_HSN.pdf](https://cardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_..._HSN.pdf) (дата обращения 14.10.2020). <sup>4</sup> 3. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381 (21):1995–2008. <sup>5</sup> Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. <sup>5</sup> Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, со специальной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс» 123112 г. Москва,  
1-й Красноармейский проезд, д.21, стр.1, Басня «ОК», 30 этаж.  
Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru), [az@astrazeneca.ru](mailto:az@astrazeneca.ru)  
FOR\_RU-13070. Дата одобрения: 28.03.2022. Дата истечения: 27.03.2024.

**AstraZeneca**

# NEW:

Новое показание от 1 октября 2021 года  
**ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК<sup>1</sup>**

У пациентов с ХБП\*

**ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ#**  
**ПРЕПАРАТ, ДОКАЗАВШИЙ**  
**ЗАМЕДЛЕНИЕ\*\* ПРОГРЕССИ-**  
**РОВАНИЯ ХБП НА 39%<sup>1-4</sup>**

↓39%

**Стойкое снижение  
рСКФ  $\geq 50\%$ , ТПН,  
почечная или  
сердечно-сосудистая  
смерть**

ОР 0,61 (95% ДИ 0,51-0,72;  
p= 0,000000028)

**1 таблетка  
10 мг<sup>1</sup>**

**1 раз  
в сутки<sup>1</sup>**

**без  
титрации<sup>1</sup>**

**включен в ЖНВЛП<sup>3</sup>  
и ОНЛС<sup>4</sup>**

[illegible]

ХБП — хроническая болезнь почек; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность; ТПН — терминальная почечная недостаточность; ЖНВП — жизненно важные и необходимые лекарственные препараты; ОНДС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами

\* Независимо от наличия СД 2го типа и ХСН. \*\* Достоверное снижение первичной конечной точки в исследовании DAPA-SKD включавшей ухудшение функции почек, tХПН, а также почечную и СС-смерть. \* Под единственным понимается широкая популяция вне зависимости от наличия СД 2 типа и ХСН.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014.

2. DAPA-CKD, Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.

3. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. Р.

4. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан: <https://minzdrav.gov.ru/> по состоянию на 16.11.2021.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ООО «АстраЗенека Фармасытикалз». 123112, г. Москва, 1-й Красногвар

AstraZeneca 

ся с данными о широкой распространенности этой патологии и важной роли АГ в ее развитии [17]. У большинства больных АГ с СНсФВ, диагностированной по результатам ДСТ, отмечались умеренная или тяжелая ГЛЖ и ожирение, у многих – сахарный диабет и пароксизмальная ФП. По сравнению с больными АГ без СНсФВ отмечались более высокие средние значения  $E/e'$ , ИОЛП и СДЛА, но более низкий стрейн резервуара ЛП. Аналогичные различия между больными с СНсФВ и без таковой были ранее выявлены в ряде работ с инвазивным измерением давления наполнения в покое и при физической нагрузке [2, 5]. Это служит косвенным подтверждением высокой дискриминирующей способности ДСТ в отношении СНсФВ.

Полученные в настоящем исследовании оценки прогностических возможностей различных эхокардиографических показателей также оказались сопоставимыми с результатами работ, в которых верификация СНсФВ проводилась с помощью инвазивного измерения давления наполнения. Так, в работе Y. Reddy и соавт. [18] исследователи определили стрейн резервуара ЛП и отношение  $E/e'$  у 363 пациентов с сохраненной ФВ, из которых у 238 пациентов, по данным инвазивного исследования, была диагностирована СНсФВ, а у 125 констатирована некардиальная природа предъявляемых жалоб. Стрейн резервуара ЛП продемонстрировал более высокую дискриминирующую способность в отношении СНсФВ, чем отношение  $E/e'$ : AUC 0,719 (95% ДИ 0,664–0,767) против 0,601 (95% ДИ 0,563–0,639;  $p < 0,0001$ ). Напомним, что по нашим данным, площадь под кривой ошибок для стрейна резервуара ЛП составила 0,922 (95% ДИ 0,851–0,967), а для отношения  $E/e'$  – 0,713 (95% ДИ 0,613–0,800;  $p = 0,0002$ ). Таким образом, оба исследования продемонстрировали более высокие диагностические возможности стрейна резервуара ЛП по сравнению с отношением  $E/e'$ , до сих пор считавшимся наиболее информативным неинвазивным показателем давления наполнения.

Однако средние значения стрейна резервуара ЛП у больных с СНсФВ и без таковой в настоящем исследовании (19,6% против 24,0% соответственно) были существенно ниже, чем в исследовании Y. Reddy и соавт. ( $29 \pm 16\%$  против  $40 \pm 13\%$  соответственно). Столь выраженные различия, на наш взгляд, можно объяснить особенностями вошедших в исследования пациентов. В настоящее исследование включались больные АГ с ГЛЖ, т. е. с органической патологией сердца, закономерно приводящей к диастолической дисфункции ЛЖ. По данным Z. Ye и соавт. [10], стрейн резервуара уменьшается по мере прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ, снижаясь с  $40,2 \pm 4,6\%$  у здоровых лиц до  $36,0 \pm 4,7\%$  при диастолической дисфункции I стадии, до  $29,6 \pm 4,8\%$

при II стадии и до  $22,4 \pm 6,0\%$  при III стадии. Средние значения стрейна у включенных в настоящее исследование больных с СНсФВ соответствуют III, а у больных без СНсФВ – II стадии диастолической дисфункции, в то время как в исследовании Y. Reddy и соавт. группа обследованных с СНсФВ представлена пациентами с диастолической дисфункцией II стадии, а группа обследованных без СНсФВ – лицами без органической патологии сердца.

В исследование J. Lin и соавт. [11] включались больные со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), предполагающей наличие более или менее выраженной диастолической дисфункции ЛЖ, т. е. сопоставимые в этом отношении с пациентами, вошедшими в настоящее исследование. Средние значения стрейна резервуара ЛП у больных с СНсФВ и без таковой составили  $25,6 \pm 5,4$  и  $20,9 \pm 3,7\%$  соответственно, т. е. практически не отличались от результатов настоящего исследования.

В исследовании J. Lin и соавт. [11] жесткость миокарда ЛП оценивалась по отношению стрейна резервуара к отношению  $E/e'_{\text{септ}}$ . Были обследованы 60 больных со стабильной ИБС, у 27 из которых инвазивно измеренное в условиях покоя конечное диастолическое давление (КДД) ЛЖ не превышало 15 мм рт. ст., а у 33 было выше этого значения. Во 2-й группе был ниже стрейн резервуара ЛП ( $20,9 \pm 3,7$  против  $25,6 \pm 5,4$  соответственно;  $p < 0,01$ ), но выше отношение  $E/e'_{\text{септ}}$  ( $13,1 \pm 2,9$  против  $11,3 \pm 2,9$  соответственно;  $p = 0,02$ ) и стрейна резервуара к  $E/e'_{\text{септ}}$  ( $1,7 \pm 0,5$  против  $2,4 \pm 0,6$  соответственно;  $p < 0,01$ ). ROC-анализ показал, что возможности отношения стрейна резервуара к  $E/e'_{\text{септ}}$  как предиктора повышенного КДД ЛЖ (AUC=0,83; 95% ДИ 0,71–0,92) выше, чем у стрейна резервуара (AUC=0,75; 95% ДИ 0,62–0,85) и отношения  $E/e'_{\text{септ}}$  (AUC=0,76; 95% ДИ 0,63–0,86). Чувствительность и специфичность критерия стрейн резервуара/ $E/e'_{\text{септ}} > 2,1$  составляют соответственно 87,9 и 74,1%, критерия стрейн резервуара  $< 24,7\%$  – 87,9 и 59,3%, а критерия  $E/e'_{\text{септ}} > 11,1$  – 84,9 и 66,7%. Таким образом, у больных ИБС с сохраненной ФВ показатель жесткости миокарда продемонстрировал наилучшую способность прогнозировать выявление повышенного КДД ЛЖ при инвазивном исследовании.

Несмотря на различие средних значений стрейна, отрезные точки для лиц с СНсФВ в упомянутых выше исследованиях оказались практически одинаковыми: 24,5% по данным Y. Reddy и соавт. и 24,7% по данным J. Lin и соавт. В настоящем исследовании получено более низкое значение отрезной точки – 21%, совпадающее с результатом исследования A. Lundberg и соавт. [19], и весьма близкое к результатам исследования G. E. Mandoli и соавт. [20] – 20%. Следует отметить, что в литературе представлены как более низкие, так и более

высокие значения отрезных точек. Так, S. M. Aung и соавт. [21] предлагают считать критерием СНсФВ стрейн резервуара ЛП ниже 17,5%, K. Inoue и соавт. [22] и A. Singh и соавт. [23] – 18%, а F. Telles и соавт. [24] – 33%. Вариабельность значений можно связать с различным соотношением лиц, у которых повышение давления наполнения выявляется в покое и при физической нагрузке, поскольку преобладание больных с исходно высоким давлением наполнения (и низкими значениями стрейна резервуара) смещает отрезную точку в сторону низких значений и наоборот.

Таким образом, результаты настоящей работы полностью согласуются с результатами ранее выполненных исследований, свидетельствующих о возможности использования стрейна резервуара ЛП для диагностики СНсФВ. В частности, настоящее исследование показало, что при неинвазивной диагностике СНсФВ вместо проведения ДСТ может быть использовано определение СЛП в фазу резервуара. При этом почти в 90% случаев отмечается совпадение диагноза, выставленного по результатам определения стрейна, с диагнозом, выставленным по результатам ДСТ. Представляется целесообразным продолжение исследований в этом направлении, желательно с привлечением инвазивной диагностики СНсФВ.

## Заключение

При невозможности выполнения диастолического стресс-теста для неинвазивной диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса его результат у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка можно прогнозировать по значению стрейна левого предсердия в фазу резервуара. Снижение стрейна резервуара до 21% и менее позволяет прогнозировать положительный результат диастолического стресс-теста с вероятностью 88,9% (76,5–95,2%). Более высокие значения стрейна с вероятностью 88,7% (77,4–94,7%) позволяют ожидать отрицательный результат диастолического стресс-теста. Диагностическая точность указанного критерия составляет 88,8% (81,0–93,6%).

*Каждый автор статьи соответствует всем четырем критериям авторства, рекомендованным ICMJE.*

*Финансовая поддержка при подготовке публикации отсутствует.*

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 14.06.2022**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
- Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliaş G, Cardim N et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;18(9):961–8. DOI: 10.1093/ehjci/jex067
- Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(9):1303–11. DOI: 10.1002/ehf2.1220
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
- Jones R, Varian F, Alabed S, Morris P, Rothman A, Swift AJ et al. Meta-analysis of echocardiographic quantification of left ventricular filling pressure. *ESC Heart Failure*. 2021;8(1):566–76. DOI: 10.1002/ehf2.13119
- Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A. Heart failure with preserved ejection fraction: the role of diastolic stress test in diagnostic algorithms. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):96–102. [Russian: Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):96–102]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4147
- Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Alekhin M.N., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S. et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologiya*. 2021;60(12):48–63. [Russian: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галевич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48–63]. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1219
- Alekhin M.N., Kalinin A.O. Value of indicators of longitudinal deformation of the left atrium in patients with chronic heart failure. *Medical alphabet*. 2021;32:24–9. [Russian: Алехин М.Н., Калинин А.О. Значение показателей продольной деформации левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский алфавит*. 2020;32:24–9]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-32-24-29
- Ye Z, Miranda WR, Yeung DF, Kane GC, Oh JK. Left Atrial Strain in Evaluation of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(12):1490–9. DOI: 10.1016/j.echo.2020.07.020
- Lin J, Ma H, Gao L, Wang Y, Wang J, Zhu Z et al. Left atrial reservoir strain combined with E/E' as a better single measure to predict elevated LV filling pressures in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Ultrasound*. 2020;18(1):11. DOI: 10.1186/s12947-020-00192-4
- Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC state-of-the art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(15):1961–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.059

13. Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, Flammer A, Barberis V, Bayes-Genis A et al. Integration of imaging and circulating biomarkers in heart failure: a consensus document by the Biomarkers and Imaging Study Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(10):1577–96. DOI: 10.1002/ejhf.2339
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
15. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsson T et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):591–600. DOI: 10.1093/ehjci/jeu042
16. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(2):101–38. DOI: 10.1016/j.echo.2016.10.016
17. Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F., Tereshchenko S.N. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2015;55(5):22–8. [Russian: Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22–8]
18. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):891–900. DOI: 10.1002/ejhf.1464
19. Lundberg A, Johnson J, Hage C, Bäck M, Merkely B, Venkateshvaran A et al. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(6):703–15. DOI: 10.1007/s00392-018-1399-8
20. Mandoli GE, Sisti N, Mondillo S, Cameli M. Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle? *Heart Failure Reviews*. 2020;25(3):409–17. DOI: 10.1007/s10741-019-09889-9
21. Aung SM, Güler A, Güler Y, Huraibat A, Karabay CY, Akdemir I. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. 2017;42(2):194–9. DOI: 10.1007/s00059-016-4456-y
22. Inoue K, Khan FH, Remme EW, Ohte N, García-Izquierdo E, Chetrit M et al. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021;23(1):61–70. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa415
23. Singh A, Medvedofsky D, Mediratta A, Balaney B, Kruse E, Ciszek B et al. Peak left atrial strain as a single measure for the non-invasive assessment of left ventricular filling pressures. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(1):23–32. DOI: 10.1007/s10554-018-1425-y
24. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, Patel HC, Mariani JA, Vizi D et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(4):495–505. DOI: 10.1002/ejhf.1399

Карданова С. А.<sup>1</sup>, Кириченко Ю. Ю.<sup>1</sup>, Бочкарникова О. В.<sup>1</sup>, Антюфеева О. Н.<sup>1</sup>, Кочкарева Ю. Б.<sup>2</sup>, Виноградова О. Ю.<sup>2</sup>, Привалова Е. В.<sup>1</sup>, Ильгисонис И. С.<sup>1</sup>, Беленков Ю. Н.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО СОСТАВА КРОВИ И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценка в пилотном исследовании динамики клинического состояния, показателей острой фазы воспаления, параметров липидного состава крови, внутрисердечной гемодинамики, нарушения ритма/проводимости сердца у пациентов, не являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию гемопоэтическими стволовыми клетками, на фоне трех бортезомибсодержащих курсов химиотерапии (VCD) с последующим корреляционным анализом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Материал и методы   | В пилотное исследование включены 20 пациентов с диагнозом множественной миеломы, не являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию гемопоэтическими стволовыми клетками, которым было проведено 3 курса химиотерапии по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). До и после специфической терапии всем участникам помимо обязательных обследований проведены исследование липидного состава крови, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Результаты          | После проведения трех бортезомибсодержащих курсов химиотерапии у пациентов исследуемой группы выявлено достоверное увеличение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения – НЛО ( $1,6 \pm 0,2$ и $2,5 \pm 0,4$ ; $p=0,05$ ), повышение уровня холестерина ( $4,8 \pm 1,1$ и $5,6 \pm 1,1$ ммоль/л; $p=0,05$ ), уровня липопротеидов низкой плотности ( $2,8 \pm 0,4$ и $3,5 \pm 0,8$ ммоль/л; $p=0,02$ ). При сравнении динамики параметров внутрисердечной гемодинамики критерии развития истинной кардиотоксичности не достигнуты, однако отмечена тенденция к появлению/прогрессированию диастолической дисфункции миокарда. Клинически значимых нарушений ритма/проводимости также не зарегистрировано. По результатам корреляционного анализа до начала химиотерапии установлены статистически значимые прямые сильные корреляции между уровнем С-реактивного белка и объемами левого предсердия – ЛП ( $r=0,793$ ; $p=0,006$ ), правого предсердия – ПП ( $r=0,857$ ; $p=0,002$ ), конечным диастолическим размером (КДР) ЛЖ ( $r=0,589$ ; $p=0,043$ ), конечным диастолическим объемом (КДО) ЛЖ ( $r=0,726$ ; $p=0,017$ ). После специфического лечения выявлены достоверные средней силы и сильные корреляции между НЛО и КДО ( $r=-0,673$ ; $p=0,033$ ), НЛО и конечным систолическим объемом (КСО) ( $r=-0,710$ ; $p=0,021$ ) соответственно. Выявлена статистически значимая прямая сильная связь между дозой бортезомиба, рассчитанной на одно введение, и уровнем триглицеридов в сыворотке крови после терапии ( $r=0,78$ ; $p=0,05$ ); между однократной дозой бортезомиба и показателями внутрисердечной гемодинамики: ЛП ( $r=0,71$ ; $p=0,026$ ), ПП ( $r=0,74$ ; $p=0,014$ ), КДР ( $r=0,837$ ; $p=0,003$ ), КДО ( $r=0,749$ ; $p=0,013$ ), КСО ( $r=0,553$ ; $p=0,049$ ). |
| Заключение          | Впервые у больных множественной миеломой проведена комплексная оценка динамики липидного состава крови, внутрисердечной гемодинамики и нарушений ритма/проводимости сердца на фоне бортезомибсодержащих курсов противоопухолевой терапии и проведен корреляционный анализ с уровнем маркеров острой фазы воспаления. Несмотря на то что в период наблюдения истинной кардиотоксичности клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений не зарегистрировано, выявленные взаимосвязи могут свидетельствовать о потенциальной роли активности системного воспаления в ремоделировании миокарда у исследуемой когорты больных.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ключевые слова      | Маркеры воспаления; липидный состав крови; внутрисердечная гемодинамика; множественная миелома; ингибиторы протеасом; бортезомиб; кардиотоксичность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Для цитирования     | Kardanova S.A., Kirichenko Yu.Yu., Bochkarnikova O.V., Antyufeeva O.N., Kochkareva Yu.B., Vinogradova O.Yu. et al. Relationship Between Markers of the Acute Phase of Inflammation, Parameters of Blood Lipid Composition and Intracardiac Hemodynamics During Chemotherapy in Patients With Multiple Myeloma. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(9):18–26. [Russian: Карданова С.А., Кириченко Ю.Ю., Бочкарникова О.В., Антюфеева О.Н., Кочкарева Ю.Б., Виноградова О.Ю. и др. Взаимосвязь маркеров острой фазы воспаления, параметров липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики на фоне химиотерапии у больных множественной миеломой. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):18–26].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Автор для переписки | Карданова Сабина Анзоровна. Email: scardanova@yandex.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## Введение

Согласно данным мирового онкологического регистра GLOBOCAN, в 2018 г. в мире впервые диагностировано 160 тыс. новых случаев множественной миеломы (0,9% от числа всех зарегистрированных злокачественных новообразований) и зарегистрировано 106 тыс. случаев смерти этих пациентов (1,1% в структуре онкологической смертности) [1–3]. Подобные статистические данные отражают эпидемиологическую значимость данного гемобластоза. Несмотря на то что в настоящее время это заболевание является неизлечимым, за последние 30 лет отмечено увеличение медианы выживаемости больных на несколько лет, что стало возможно благодаря современным методам противоопухолевой терапии [4, 5]. Увеличение продолжительности жизни пациентов с множественной миеломой привело к превалированию проблемы воздействия противоопухолевых препаратов на ССС, увеличению риска развития ССО как *de novo*, так и в рамках прогрессирования исходной сердечно-сосудистой патологии. Подобная тенденция подчеркивает актуальность кардиоонкологии как самостоятельного научного и клинического направления в современной медицине.

Согласно современным российским клиническим рекомендациям, лечение пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), необходимо начинать с курсов химиотерапии, включающих таргетное лечение ингибиторами протеасом [6]. Основным механизмом противоопухолевого действия ингибиторов протеасом является ингибирование активности убиквитин-протеасомной системы, участвующей в деградации внутриклеточных белков в патологических плазмócитах [7, 8].

В научной литературе появляется все больше данных о неблагоприятном влиянии препаратов данной группы на ССС. Нарушение функции убиквитин-протеасомной системы происходит не только в клетках множественной миеломы, но и в кардиомиоцитах (КМЦ), эндотелиоцитах, приводя к разрушению сократительных белков и компонентов саркомера, дисфункции эндотелия (ДЭ) [8, 9]. Клинические кардиоваскулотоксические эффекты могут быть представлены развитием АГ, нарушений ритма/проводимости сердца, ХСН (до 25% случаев), манифестацией ишемических осложнений, кардиомиопатии, тромботических осложнений, легочной гипертензией [8, 10, 11]. Современные принципы кардиоонкологии предполагают использование специальных чек-листов для оценки исходного кардиоонкологического риска у пациентов с множественной миеломой, нуждающихся в назначении противоопухолевой терапии с включением

ингибиторов протеасом, с целью определения оптимальной кардиопротективной стратегии [12, 13].

Известно, что представление о патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) тесно связано с концепцией влияния малоинтенсивного системного воспаления на процессы инициации/прогрессирования ССЗ через этапы активации ДЭ, дисфункции КМЦ, пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов с дальнейшим ремоделированием сосудистого русла и миокарда [14–16]. Особенности этих патогенетических звеньев в развитии ССЗ у пациентов с гемобластозами в условиях применения различных режимов химиотерапии малоизучены. Вследствие этого представляется актуальным изучение динамики показателей острого воспаления, других лабораторных маркеров, морфофункциональных параметров сердца, а также их взаимосвязь и роль в развитии ССО у пациентов с множественной миеломой на фоне химиотерапии с включением ингибиторов протеасом.

## Цель

Оценка в пилотном исследовании динамики клинического статуса, показателей липидного состава крови, острой фазы воспаления, параметров внутрисердечной гемодинамики, их взаимосвязь у пациентов с множественной миеломой, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, на фоне трех курсов химиотерапии по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с включением ингибитора протеасом первого поколения бортезомиба.

## Материал и методы

В пилотное проспективное обсервационное одноцентровое исследование включены 20 пациентов с впервые установленным диагнозом симптоматической множественной миеломы, которые наблюдались в отделении гематологии Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета. Диагноз симптоматической миеломы устанавливали на основании «Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению множественной миеломы 2020 года» [1]. Все включенные в исследование пациенты не являлись кандидатами на проведение ауто-ТГСК, предполагающей другие режимы химиотерапии. Стадирование онкогематологического заболевания проводили согласно Международной системе стадирования (International Staging System – ISS) [2] и классификации В. Durie и S. Salmon [17]. Основными критериями не включения являлись: возраст моложе 60 лет (кандидаты на ауто-ТГСК), перенесенные за 3 мес до исследования острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсация хронической обструктивной болезни лег-

ких и/или бронхиальной астмы, наличие тяжелого нарушения функции печени (превышение печеночных ферментов более чем в 3 раза). Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациенты были включены в исследование после подписания информированного добровольного согласия.

Пациентам, включенным в исследование, были проведены стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ, подсчет нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО), биохимический анализ крови (ферритин, липидный состав крови, С-реактивный белок), стандартная коагулограмма, в том числе определение концентрации фибриногена. Из специфических лабораторных методов всем пациентам проведено иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи. Стандартное инструментальное обследование включало электрокардиографию, трансторакальную ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

База данных была сформирована с помощью пакета Microsoft Office 2017. Для статистической обработки полученных данных был использован пакет SPSS Statistics для MacOS. Для определения вида распределения данных использован критерий Колмогорова–Смирнова. При условии нормального распределения генеральной совокупности количественные параметры представлены в виде средних величин ( $M$ ) и средних ошибок ( $m$ ). В случае ненормального распределения данных результаты были представлены в виде медианы ( $Me$ ) и значений 25-го и 75-го процентилей ( $Lq$ ;  $Uq$ ). Качественные показатели были представлены в абсолютных ( $n$ ) и относительных (%) значениях. Статистическая значимость различий количественных показателей связанных выборок оценена посредством метода сравнения средних значений по парному критерию  $t$  Стьюдента. Для определения взаимосвязи изучаемых количественных признаков выполняли корреляционный анализ. Силу и направление связи количественных переменных оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $63,5 \pm 7,9$  года. Исследуемая группа была представлена 16 женщинами и 4 мужчинами. Согласно классификации ISS, у 8 пациентов была установлена II стадия множественной миеломы, у 12 пациентов – III стадия. Клиническое общесоматическое состояние пациентов было оценено с помощью 5-балльной шкалы для оценки общего состояния больного (ECOG: 0 баллов – больной полностью активен, способен выполнять все, как и до за-

болевания; 1 балл – больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу; 2 балла – больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении; 3 балла – больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования; 4 балла – инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели): состояние 5 пациентов оценено как ECOG-1, 13 человек – ECOG-2, еще 2 – ECOG-3. У всех пациентов значимых нарушений функции почек выявлено не было. При анализе других доказанных факторов риска (ФР) развития ССЗ выявлено, что у 6 пациентов анамнез был отягощен длительным курением, у 16 больных имелся отягощенный семейный анамнез. У 14 пациентов на момент верификации диагноза множественной миеломы индекс массы тела (ИМТ) соответствовал избыточной массе тела (средний ИМТ  $27,6 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup>). У всех пациентов выявлена АГ различной степени повышения артериального давления (АД); среднее системное АД не достигало целевых параметров. У 2 больных верифицирована ишемическая болезнь сердца (ИБС); перенесенный ИМ с последующей реваскуляризацией в анамнезе имелся у 1 больного, у 2 пациентов верифицирована ХСН II–III функционального класса (ФК); инсулиннезависимый сахарный диабет (СД) 2-го типа был установлен у 2 пациентов. До лечения основного заболевания все пациенты по поводу ССЗ принимали кардиальную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – все исследуемые, бета-адреноблокаторы – 18 пациентов, статины – 8 пациентов, препараты из группы калийсберегающих диуретиков – 6 больных, блокаторы медленных кальциевых каналов и антиагреганты – 4 человека. При оценке исходного кардионкологического риска (базовый риск развития ССО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию [12]) было выявлено, что у абсолютного большинства пациентов был очень высокий и высокий риск ССО от химиотерапии (табл. 1).

Всем пациентам с множественной миеломой проведено 3 курса химиотерапии по программе VCD согласно протоколу: ингибитор протеасом (бортезомиб) вводили в 1, 4, 8 и 11-й дни курса, циклофосфамид – в 1 и 8-й дни, дексаметазон во время первого курса вводился с 1-го по 4-й дни, затем с 8-го по 11-й дни курса, в последующие курсы – только с 1-го по 4-й дни курса химиотерапии. Дозировки рассчитывали индивидуально в соответствии с площадью поверхности тела каждого пациента, а также тяжестью сопутствующей патологии. За одно введение пациентам в среднем было назначе-

**Таблица 1.** Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов с множественной миеломой до начала химиотерапии

| Показатель                                                  | Исследуемая группа (n=20) |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Пол                                                         |                           |
| • мужчины                                                   | 4                         |
| • женщины                                                   | 16                        |
| Возраст, годы                                               | 63,5±7,9                  |
| мужчины                                                     | 52,5±6,4                  |
| женщины                                                     | 66,1±5,7                  |
| Отягощенная по ССЗ наследственность, n                      | 16                        |
| Курение, n                                                  | 6                         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (норма 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> ) | 27,6±6,1                  |
| АГ, n                                                       |                           |
| 1-й степени                                                 | 4                         |
| 2-й степени                                                 | 10                        |
| 3-й степени                                                 | 6                         |
| СД 2-го типа, n                                             | 2                         |
| ИБС, n                                                      | 2                         |
| Доказанный ИМ, n                                            | 1                         |
| ХСН, n                                                      | 2                         |
| САД, мм рт. ст. (норма 120–129 мм рт. ст.)                  | 145±15                    |
| ДАД, мм рт. ст. (норма 80–84 мм рт. ст.)                    | 93±8                      |
| ЧСС, уд/мин (норма 60–90 уд/мин)                            | 74±24                     |
| Ингибиторы АПФ/БРА, n                                       | 20                        |
| Бета-адреноблокаторы, n                                     | 16                        |
| БМКК, n                                                     | 4                         |
| Калийсберегающие диуретики, n                               | 6                         |
| Антиагреганты, n                                            | 4                         |
| Статины, n                                                  | 8                         |
| Исходный кардиоонкологический риск, n                       |                           |
| • очень высокий                                             | 8                         |
| • высокий                                                   | 10                        |
| • средний                                                   | 2                         |

ИМТ – индекс массы тела; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

но 2,43±0,34 мг бортезомиба, 530±147,57 мг циклофосфамида, 38±6,32 мг дексаметазона, тогда как средняя доза за курс составила 9,72±1,35 мг бортезомиба, 1060±265,14 мг циклофосфамида и 152±25,29 мг дексаметазона.

После терапии основного заболевания отмечена положительная динамика общесоматического состояния больных: показатель ECOG составил 1 балл у 15 пациентов, ECOG-2 – у 2. Среднее систолическое АД после терапии составило 152±14 мм рт. ст. (p=0,13), диастолическое АД 97±9 мм рт. ст. (p=0,341).

При анализе параметров гемограммы исходно и после 3 курсов химиотерапии выявлено достоверное увеличение НЛО: 1,6±0,2 и 2,5±0,4 соответственно (p=0,05). Кроме того, отмечено закономерное увеличение уровня гемоглобина (116±17,8 и 127±16,6 г/л соответствен-

**Таблица 2.** Динамика показателей островоспалительных тестов и уровня белковых фракций сыворотки крови до и после химиотерапии

| Показатель                            | Значение показателей пациентов с множественной миеломой |                           | p     |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|-------|
|                                       | до курсов химиотерапии                                  | после курсов химиотерапии |       |
| СРБ, мг/л (норма 0–5 мг/л)            | 14,9±7,5                                                | 7,4±3,3                   | 0,312 |
| Ферритин, мкг/мл (норма 7–200 мкг/мл) | 244,9±191,4                                             | 260,9±255,9               | 0,838 |
| Фибриноген, г/л (норма 1–4 г/л)       | 3,7±0,9                                                 | 4,1±1,1                   | 0,455 |
| СОЭ, мм/ч (норма 0–20 мм/ч)           | 38,7±10,7                                               | 15,9±3,1                  | 0,031 |
| НЛО (норма 1,7–3,5)                   | 1,6±0,2                                                 | 2,5±0,4                   | 0,05  |

НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение. Выделенный текст – статистически значимые изменения показателей.

**Таблица 3.** Динамика показателей липидного состава крови до и после химиотерапии

| Показатель                                     | Значение показателей пациентов с множественной миеломой |                                | p    |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------|------|
|                                                | до курсов химиотерапии                                  | после трех курсов химиотерапии |      |
| Общий ХС, ммоль/л (норма 3,2–5,6 ммоль/л)      | 4,8±1,1                                                 | 5,6±1,1                        | 0,05 |
| ЛОНП, ммоль/л (норма 0,26–1,04 ммоль/л)        | 0,8±0,3                                                 | 0,7±0,2                        | 0,30 |
| ЛНП, ммоль/л (норма 1,92–4,51 ммоль/л)         | 2,8±0,4                                                 | 3,5±0,8                        | 0,02 |
| Триглицериды, ммоль/л (норма 0,41–1,8 ммоль/л) | 1,5±0,8                                                 | 1,5±0,7                        | 0,99 |
| ЛВП, ммоль/л (норма >0,7 ммоль/л)              | 1,1±0,4                                                 | 1,4±0,4                        | 0,03 |

ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности. Выделенный текст – статистически значимые изменения показателей.

но; p=0,15) и достоверное снижение СОЭ (38,7±10,7 и 15,9±3,1 мм/ч соответственно; p=0,03).

Динамика показателей острой фазы воспаления и уровня белковых фракций представлена в табл. 2. Уровень СРБ после курсов химиотерапии уменьшился в 2 раза (14,9±7,5 и 4,7±0,9 мг/л соответственно; p=0,312), статистически значимой динамики остальных показателей острой фазы воспаления не выявлено.

На фоне курсов химиотерапии у всех пациентов исследуемой группы отмечено статистически значимое увеличение уровня общего ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов высокой плотности – ЛВП (табл. 3).

**Таблица 4.** Корреляционный анализ взаимосвязи нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) с параметрами липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики до и после химиотерапии

| Показатели липидного состава крови и ЭхоКГ | НЛО до курсов химиотерапии | НЛО после курсов химиотерапии |
|--------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| ХС                                         | $r = -0,249$ ; $p = 0,488$ | $r = -0,048$ ; $p = 0,896$    |
| ЛНП                                        | $r = -0,338$ ; $p = 0,339$ | $r = 0,090$ ; $p = 0,805$     |
| ЛОНП                                       | $r = -0,217$ ; $p = 0,546$ | $r = 0,134$ ; $p = 0,712$     |
| ЛВП                                        | $r = 0,555$ ; $p = 0,096$  | $r = -0,236$ ; $p = 0,512$    |
| ТГЦ                                        | $r = 0,126$ ; $p = 0,728$  | $r = -0,217$ ; $p = 0,548$    |
| ЗСЛЖ                                       | $r = 0,140$ ; $p = 0,711$  | $r = 0,557$ ; $p = 0,094$     |
| МЖП                                        | $r = 0,049$ ; $p = 0,893$  | $r = 0,359$ ; $p = 0,309$     |
| ФВ                                         | $r = 0,389$ ; $p = 0,267$  | $r = -0,361$ ; $p = 0,306$    |
| Е/А                                        | $r = -0,158$ ; $p = 0,662$ | $r = -0,249$ ; $p = 0,412$    |
| Объем ЛП                                   | $r = -0,191$ ; $p = 0,569$ | $r = -0,056$ ; $p = 0,879$    |
| Индекс ЛП                                  | $r = -0,283$ ; $p = 0,428$ | $r = 0,178$ ; $p = 0,622$     |
| Объем ПП                                   | $r = -0,062$ ; $p = 0,866$ | $r = 0,169$ ; $p = 0,641$     |
| КДР                                        | $r = 0,047$ ; $p = 0,898$  | $r = -0,019$ ; $p = 0,957$    |
| КДО                                        | $r = -0,035$ ; $p = 0,923$ | $r = -0,673$ ; $p = 0,033$    |
| КСО                                        | $r = -0,333$ ; $p = 0,348$ | $r = -0,710$ ; $p = 0,021$    |

ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГЦ – триглицериды; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

В динамике по результатам обычной электрокардиографии у всех пациентов выявлено нарушение процессов реполяризации (снижение амплитуды зубца Т), у 6 пациентов появились признаки гипертрофии ЛЖ (отклонение электрической оси сердца влево, увеличение высоты зубца R в отведениях I, V5–V6), у 5% ( $n = 1$ ) – атриовентрикулярная блокада 1-й степени (удлинение интервала PQ до 0,24 с). Сравнительный анализ результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру выявил тенденцию к увеличению количества наджелудочковых (НЖЭС) и желудочковых (ЖЭС) экстрасистол: медиана НЖЭС 216 [137; 288] и 424 [211; 543] ( $p = 0,09$ ), медиана ЖЭС 84 [23; 180] и 156 [55; 233] до и после химиотерапии соответственно ( $p = 0,29$ ). Эпизодов аллоритмии не зарегистрировано; все изменения ЭКГ не имели клинической значимости.

При сравнении показателей внутрисердечной гемодинамики клинически значимых изменений глобальной и локальной сократительной способности миокарда, степени гипертрофии ЛЖ, легочной гипертензии не выявлено. Однако после трех курсов химиотерапии обращает внимание тенденция к уменьшению КСО ( $38,1 \pm 6,6$  и  $33,3 \pm 7,4$  мл;  $p = 0,18$ ) и КДО ЛЖ ( $87,1 \pm 21,9$  и  $81,7 \pm 23,9$  мл;  $p = 0,55$ ), к увеличению размеров левого предсердия – ЛП ( $60,1 \pm 17,7$  и  $62,7 \pm 14,5$  мл;

**Таблица 5.** Корреляционный анализ взаимосвязи уровня СРБ с параметрами липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики до и после химиотерапии

| Показатели липидного состава крови и ЭхоКГ | СРБ до курсов химиотерапии | СРБ после курсов химиотерапии |
|--------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| ХС                                         | $r = -0,050$ ; $p = 0,890$ | $r = -0,014$ ; $p = 0,970$    |
| ЛНП                                        | $r = -0,216$ ; $p = 0,548$ | $r = -0,970$ ; $p = 0,640$    |
| ЛОНП                                       | $r = 0,426$ ; $p = 0,219$  | $r = -0,449$ ; $p = 0,193$    |
| ЛВП                                        | $r = -0,034$ ; $p = 0,927$ | $r = 0,526$ ; $p = 0,118$     |
| ТГЦ                                        | $r = 0,590$ ; $p = 0,072$  | $r = -0,330$ ; $p = 0,352$    |
| ЗСЛЖ                                       | $r = 0,015$ ; $p = 0,966$  | $r = -0,436$ ; $p = 0,208$    |
| МЖП                                        | $r = 0,221$ ; $p = 0,540$  | $r = -0,079$ ; $p = 0,828$    |
| ФВ                                         | $r = 0,420$ ; $p = 0,227$  | $r = 0,354$ ; $p = 0,315$     |
| Е/А                                        | $r = -0,146$ ; $p = 0,687$ | $r = 0,512$ ; $p = 0,130$     |
| Объем ЛП                                   | $r = 0,793$ ; $p = 0,006$  | $r = -0,345$ ; $p = 0,329$    |
| Индекс ЛП                                  | $r = 0,347$ ; $p = 0,325$  | $r = 0,178$ ; $p = 0,622$     |
| Объем ПП                                   | $r = 0,857$ ; $p = 0,002$  | $r = -0,335$ ; $p = 0,343$    |
| КДР                                        | $r = 0,589$ ; $p = 0,043$  | $r = 0,292$ ; $p = 0,413$     |
| КДО                                        | $r = 0,726$ ; $p = 0,017$  | $r = -0,208$ ; $p = 0,565$    |
| КСО                                        | $r = 0,265$ ; $p = 0,459$  | $r = -0,438$ ; $p = 0,206$    |

СРБ – С-реактивный белок; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГЦ – триглицериды; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса; объем ЛП – объем левого предсердия; индекс ЛП – индекс левого предсердия; объем ПП – объем правого предсердия; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем. Выделенный текст – статистически значимые изменения показателей.

$p = 0,75$ ), индекса объема ЛП ( $32,1 \pm 5,8$  и  $33,9 \pm 6,3$ ;  $p = 0,59$ ), ухудшению диастолической функции ЛЖ (Е/А  $1,0 \pm 0,2$  и  $0,8 \pm 0,3$ ;  $p = 0,13$ ).

В табл. 4 представлены данные корреляционного анализа взаимосвязи НЛО с параметрами липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики: выявлены достоверные средней силы и сильные корреляции между НЛО и КДО, НЛО и КСО после лечения, соответственно.

По результатам корреляционного анализа уровня СРБ, параметров липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики у пациентов исследуемой группы выявлена прямая связь средней силы между данным остро воспалительным маркером и уровнем триглицеридов ( $r_1 = 0,59$ ;  $p_1 = 0,072$ ), которая приобрела умеренный обратный характер после химиотерапии ( $r_2 = -0,33$ ;  $p_2 = 0,352$ ). Выявлены достоверные прямые сильные корреляции между уровнем СРБ и объемами ЛП, правого предсердия (ПП), конечным диастолическим размером (КДР), конечным диастолическим объемом (КДО) до начала специфической терапии (табл. 5). В динамике после химиотерапии связи между уровнем СРБ и размерами ЛП, ПП и КДО приобрели умеренный и слабый обратный характер (ЛП:  $r = -0,345$ ,  $p = 0,343$ ; ПП:  $r = 0,301$ ;  $p = 0,452$ ; КДО:  $r = -0,208$ ;  $p = 0,565$ ), тог-

# ВИНДАМЭКС® ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ С МЕНЬШЕЙ ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ<sup>1\*</sup>

Виндамэкс® — первое и единственное лекарственное средство в России для лечения транстиретинового амилоидоза, обусловленного транстиретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП)<sup>1-3</sup>

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших Тафамидис, была сопоставима с частотой в группе плацебо<sup>1</sup>



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше о диагностике и лечении ATTR-КМП



**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИНДАМЭКС®.** Международное непатентованное название: тафамидис. Форма выпуска\*: капсулы 61 мг. 3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия. Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы. Показания к применению: Препарат Виндамэкс показан для лечения транстиретинового амилоидоза, обусловленного транстиретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Особые указания\*: Женщины, способным к деторождению, следует использовать надежные методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжить применение надежного метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения приема тафамидиса. Тафамидис следует добавлять к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстиретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в ином лечении, включая необходимость трансплантации органа, как часть стандарта оказания медицинской помощи. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса при трансплантации органов, применение тафамидиса следует прекращать у пациентов, которым проводится трансплантация органа. Может возникать повышение показателей функциональных печеночных проб и снижение уровня тироксина. Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбитола в каждой капсуле. Сорбитол является источником фруктозы. Следует учитывать аддитивный эффект принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для перорального применения при одновременном применении. Способ применения и дозы\*: Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Если у пациента имеется специфический медицинский анамнез или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить AL-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих инструментов оценки, таких как сканирование с остеотропными радиофармацевтическими препаратами и анализы крови/мочи и/или гистологическое исследование биоптата, а также генотипирование транстиретина (TTR) для того, чтобы охарактеризовать процесс как дикого типа или наследственный. Рекомендуемая доза препарата Виндамэкс составляет одну капсулу 61 мг тафамидиса внутрь один раз в сутки. Для приема внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разрезая. Препарат Виндамэкс можно принимать в независимости от приема пищи. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метгломина. Тафамидис и тафамидис метгломин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Применение Виндамэкса следует начинать как можно раньше в течение заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если обусловленное амилоидом повреждение сердца является более выраженным, как в случае класса II по NYHA, решение о начале или продолжении терапии должно приниматься на усмотрение врача, обладающего знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом IV по NYHA. Если после приема препарата возникает рвота, и в рвотных массах обнаруживается неповрежденная капсула Виндамэкса, то при возможности следует принять дополнительную дозу Виндамэкса. Если капсула не обнаружена, то нет необходимости принимать дополнительную дозу и следует вернуться к обычному режиму приема препарата на следующий день. Побочное действие: Резюме профиля безопасности. В данных по безопасности отражен уровень воздействия у 176 пациентов с ATTR-КМП, которые получали по 80 мг (которые принимали как 4 × 20 мг) тафамидиса метгломина ежедневно в 30-месячном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с установленным диагнозом ATTR-КМП. Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших лечение с применением 80 мг тафамидиса метгломина, была сходной и сопоставимой с плацебо. О следующих нежелательных явлениях сообщалось чаще у пациентов, получавших лечение тафамидисом метгломином в дозе 80 мг, в сравнении с плацебо: метеоризм (8 пациентов (4,5 %) в сравнении с 3 пациентами (1,7 %)) и повышение значений функциональных печеночных проб (6 пациентов (3,4 %) в сравнении с 2 пациентами (1,1 %)). Причинно-следственная связь не была установлена. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метгломина. Тафамидис и тафамидис метгломин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг отсутствуют, так как эта лекарственная форма не оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Срок годности 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска. По рецепту. \* — Полная информация по разделу приведена в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамэкс® ЛП-007319. 000 «Файзер Инновации», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Набережная» (блок C). Телефон: +7 (495) 287-5000. <https://www.pfizer.ru>

\* Виндамэкс® 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метгломина. Тафамидис и тафамидис метгломин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг.  
1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689.  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндамэкс ЛП-007319  
3. [http://grfs.rsmnizdrav.ru/Grfs\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=33562772-e840-4cb7-b38d-48d94b6bec87&t=](http://grfs.rsmnizdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=33562772-e840-4cb7-b38d-48d94b6bec87&t=)



000 «Файзер Инновации»  
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ  
«Набережная» (блок C)  
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00  
PP-VDM-RUS-0030, 01.10.2021



Служба медицинской информации  
Pfizer: MedInfo.Russia@pfizer.com,  
[www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)

**Виндамэкс®**  
(тафамидис)  
капсулы 61 мг

да как между СРБ и КДР выявлена прямая слабая связь ( $r=0,292$ ;  $p=0,413$ ).

Установлена статистически значимая прямая сильная связь между дозой бортезомиба, рассчитанной на одно введение, и уровнем триглицеридов в сыворотке крови после терапии ( $r=0,78$ ;  $p=0,05$ ). Для однократной дозы бортезомиба были характерны прямые умеренные связи с уровнем общего холестерина ( $r=0,41$ ;  $p=0,238$ ), ЛНП ( $r=0,441$ ;  $p=0,241$ ) и липопротеидов очень низкой плотности – ЛОНП ( $r=0,42$ ;  $p=0,227$ ). Интересным представляется определение статистически значимых сильных связей однократной дозы бортезомиба и показателей внутрисердечной гемодинамики: ЛП ( $r=0,71$ ;  $p=0,026$ ); ПП ( $r=0,74$ ;  $p=0,014$ ); КДР ( $r=0,837$ ;  $p=0,003$ ); КДО ( $r=0,749$ ;  $p=0,013$ ); КСО ( $r=0,553$ ;  $p=0,049$ ).

## Обсуждение

Согласно полученным результатам исследования, большинство пациентов, страдающих множественной миеломой, составляют женщины старше 65 лет, что согласуется с общемировыми эпидемиологическими данными [2, 3]. При исходной стратификации кардиоонкологического риска до начала химиотерапии возрастно-половая структура пациентов с множественной миеломой (женщины в постменопаузальном периоде) может рассматриваться как немодифицируемый фактор риска, что значительно повышает вероятность манифестации ССЗ или их осложнений во время или после введения таргетных и цитостатических препаратов. Более того, средний ИМТ у большинства пациентов соответствовал избыточной массе тела, также значительно повышая риск развития ССО [18].

В процессе лечения наблюдается статистически значимое увеличение НЛО. Изменение НЛО было обусловлено двумя основными процессами: снижением уровня циркулирующих лимфоцитов за счет использования ингибиторов протеасом и алкилирующих агентов, а также увеличением числа нейтрофилов, что может быть обусловлено введением больших доз глюкокортикостероидов.

В результате исследования выявлено статистически значимое увеличение уровней ХС, ЛНП, а также ЛВП на фоне лечения множественной миеломы. Оценивая динамику липидного состава крови в целом, мы определили, что исходно уровень ХС и ЛНП превышал референсные значения у 1 (5%) пациента, тогда как после 3 курсов программной химиотерапии данные показатели превышали границу референсных значений у 45% исследуемых. Необходимо отметить, что во время химиотерапии пациентам, исходно принимающим гиполипидемические препараты, не отменялись статины. В современной литературе существуют единичные сообщения об изменениях липидного состава крови на фоне таргетной терапии ингибиторами протеасом. Одним из объяснений ухудшения

показателей липидного состава крови может быть непосредственное действие ингибиторов протеасом. В экспериментальном исследовании М. Ogura и соавт. [19] показано воздействие ингибиторов протеасом на протеасомы атерогенезспецифичных макрофагов. При использовании препаратов данной группы нарушается утилизация АТФ-связывающего транспортера (ABCA1) на поверхности мембраны макрофагов, что приводит к высвобождению эндогенных липопротеидов в системный кровоток [19]. Нельзя отрицать также влияния системных глюкокортикостероидов, входящих в курс химиотерапии, на развитие нарушения функции надпочечников, липидного обмена и, как следствие, дислипидемии [20]. Известно, что изменения липидного состава крови, в том числе опосредованные активностью системного воспаления, могут способствовать развитию/усугублению ДЭ с последующим ремоделированием сосудистой стенки [21].

Появление у всех пациентов исследуемой группы клинически незначимых признаков нарушения реполяризации в виде сглаженного и отрицательного зубца Т, увеличение количества НЖЭС и ЖЭС в период лечения курсом VCD, вероятнее всего, обусловлены прямым действием используемых в программной терапии препаратов за счет их влияния на метаболизм КМЦ [22].

Согласно современным зарубежным и отечественным согласительным документам, одним из определений кардиотоксичности химиотерапии является снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходных значений или менее 53% [13, 23]. По результатам проведенного исследования, у больных исследуемой группы признаков истинной кардиотоксичности не отмечалось. Однако полученные данные об изменении размеров камер сердца (объем ЛП, ПП, индекс объема ЛП, КСО, КДО, КДР) и о нарушении диастолической функции миокарда (уменьшение Е/А) подчеркивают влияние используемых препаратов с учетом их спектра кардиоваскулярных эффектов [24] на функцию КМЦ и развитие начальных признаков ремоделирования миокарда.

Особый интерес вызывает наличие прямых корреляций уровня СРБ с параметрами липидного состава крови и внутрисердечной гемодинамики до начала химиотерапии. Это подчеркивает роль активности системного воспаления в патологическом воздействии на ССС. Патогенез любого онкологического заболевания сопряжен с нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов [25]. Множественная миелома – заболевание, которое патогенетически реализуется через несколько различных этапов (MGUS, тлеющая миелома, клинически значимая множественная миелома) и сопровождается длительным цитокиновым дисбалансом. Наличие небольшого опухолевого клона патологических плазматических клеток приводит к постоянной стимуляции выработки провоспа-

лительных цитокинов. Таким образом, поддерживается постоянное хроническое воспаление малой интенсивности, которое может играть ключевую роль в активации окислительного стресса, развитии атеросклеротического поражения сосудистого русла, активации профибротических механизмов в миокарде [26]. Вследствие этого у пациентов с парапротеинемическими гемобластомами можно предполагать более быстрое развитие и прогрессирование ССО по сравнению с пациентами без онкологического заболевания. Наличие обратной сильной связи НЛО с КДО и КСО после химиотерапии может указывать на участие клеточного звена иммунной системы в патогенезе ДЭ, одного из ключевых механизмов в развитии дисфункциональных изменений и процессах ремоделирования ССС.

Несмотря на закономерное снижение уровня остро-воспалительных показателей на фоне терапии основного заболевания, отмечается изменение параметров внутрисердечной гемодинамики в виде усугубления диастолической дисфункции, увеличение размеров предсердий, что может быть обусловлено инициацией тканевых процессов ремоделирования миокарда и ДЭ за счет потенциально кардиоваскулотоксического действия применяемого режима химиотерапии. Выявленные достоверные корреляции между дозой бортезомиба, вводимой однократно, и показателями КСО, КДО и КДР ЛЖ могут свидетельствовать о дозозависимом эффекте данного препарата в отношении развития кардиоваскулотоксичности.

Таким образом, в ходе проведенного пилотного исследования у больных множественной миеломой после трех бортезомибсодержащих курсов терапии истинной кардиотоксичности и/или клинически значимых ССО не зарегистрировано. Однако до конца исключить ранее кардиотоксическое действие бортезомибсодержащих курсов химиотерапии не представляется возможным ввиду отсутствия данных о динамике специфических лабораторно-инструментальных маркеров повреждения/дисфункции миокарда. Получены данные о влиянии используемых курсов химиотерапии на уровень проатерогенных липопротеидов, на изменения параметров внутрисердечной гемодинамики преимущественно в отношении усугубления диастолической дисфункции ЛЖ. С учетом установленных корреляций можно предполагать, что подобный режим лечения оказывает и васкулотоксическое действие за счет развития/прогрессирования ДЭ в условиях активного провоспалительного статуса. Динамика параметров липидного состава крови с практической позиции предполагает рас-

смотреть необходимость назначения/коррекции гиполипидемической терапии в изученной когорте пациентов с множественной миеломой перед началом указанных режимов химиотерапии. Исследование уровней островоспалительных маркеров в процессе специфической терапии больных множественной миеломой может быть косвенным критерием оценки выраженности кардиоваскулотоксического действия бортезомибсодержащих курсов химиотерапии. Данный аспект, а также гиполипидемическая стратегия требуют дальнейшего изучения с расширением выборки пациентов и более длительным сроком наблюдения.

## Заключение

В ходе исследования впервые у больных множественной миеломой была проведена комплексная оценка динамики клинического статуса, липидного состава крови, внутрисердечной гемодинамики на фоне бортезомибсодержащих курсов противоопухолевой терапии и проведен корреляционный анализ с уровнем маркеров острой фазы воспаления. Несмотря на то что достоверных признаков кардиотоксичности и клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений во время лечения не зарегистрировано, ухудшение показателей диастолической функции миокарда, липидного состава крови и их взаимосвязь с нейтрофильно-лимфоцитарным отношением, уровнем С-реактивного белка могут отражать роль малоинтенсивного системного воспаления в развитии ранней кардио- и васкулотоксичности у больных исследуемой когорты, что требует дальнейшего изучения.

## Ограничения исследования

Относительно небольшой размер выборки, отсутствие группы сравнения с учетом исходного статуса исследования как пилотного.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках Гранта № 22-25-00208 «Изучение экспрессии циркулирующих микроРНК-126 и микроРНК-203, ассоциированных биомолекулярных взаимодействий и сердечно-сосудистого ремоделирования в патогенезе кардиоваскулотоксичности ингибиторов протеасом».*

Конфликт интересов не заявлен.

**Статья поступила 25.05.2022**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. [Internet] Available at: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensensor I, Curado MP et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. JAMA Oncology. 2018;4(9):1221–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
3. Vinogradova O.Yu., Ptushkin V.V., Chernikov M.V., Kochkareva Yu.B., Zhrebtsova V.A. Epidemiology of multiple myeloma in city Mos-

- cow. Therapeutic Archive. 2019;91(7):83–92. [Russian: Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В., Кочкарева Ю.В., Жеребцова В.А. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москве. Терапевтический архив. 2019;91(7):83–92]. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000305
4. Hemminki K, Försti A, Houlston R, Sud A. Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *International Journal of Cancer*. 2021;149(12):1980–96. DOI: 10.1002/ijc.33762
5. Joshua DE, Bryant C, Dix C, Gibson J, Ho J. Biology and therapy of multiple myeloma. *Medical Journal of Australia*. 2019;210(8):375–80. DOI: 10.5694/mja2.50129
6. Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., Rekhtina I.G., Darskaya E.I., Galtseva I.V. et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(1 Suppl 2):1–24. [Russian: Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Дарская Е.И., Гальцева И.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1 Прил 2):1–24]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1
7. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction – Alzheimer’s Disease of the Heart? *New England Journal of Medicine*. 2013;368(5):455–64. DOI: 10.1056/NEJMr1106180
8. Heckmann MB, Doroudgar S, Katus HA, Lehmann LH. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(Suppl 35):S4296–305. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.87
9. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. Molecular Mechanisms of the Cardiotoxicity of the Proteasomal-Targeted Drugs Bortezomib and Carfilzomib. *Cardiovascular Toxicology*. 2017;17(3):237–50. DOI: 10.1007/s12012-016-9378-7
10. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98(11):1753–61. DOI: 10.3324/haematol.2013.089334
11. Atrash S, Tullos A, Panozzo S, Bhutani M, Van Rhee F, Barlogie B et al. Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib. *Blood Cancer Journal*. 2015;5(1):e272. DOI: 10.1038/bcj.2014.93
12. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ehf.1920
13. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anti-cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Балюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
14. Alfaddagh A, Martin SS, Leucker TM, Michos ED, Blaha MJ, Lowenstein CJ et al. Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2020;4:100130. DOI: 10.1016/j.ajpc.2020.100130
15. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018;276:98–108. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014
16. Hussain A, Ballantyne CM. New Approaches for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: Focus on Lipoproteins and Inflammation. *Annual Review of Medicine*. 2021;72(1):431–46. DOI: 10.1146/annurev-med-100119-013612
17. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u
18. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121–35. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
19. Ogura M, Ayaori M, Terao Y, Hisada T, Iizuka M, Takiguchi S et al. Proteasomal Inhibition Promotes ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1) and ABCG1 Expression and Cholesterol Efflux From Macrophages In Vitro and In Vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(9):1980–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.228478
20. MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7622. DOI: 10.3390/ijms22147622
21. Budanova D.A. Assessment of the cardiotoxic effect of indolent type lymphomas by the dynamics of markers of early myocardial damage and indicators of endothelial dysfunction. *Autoref. dis. ... candidate of medical sciences. Moscow*. 2021. Av. at: <https://www.dissercat.com/content/otsenka-kardiotoksicheskogo-effekta-khimioterapii-limfom-indolentnogo-tipa-po-dinamike-marke>. [Russian: Буданова Д.А. Оценка кардиотоксического эффекта лимфом индолентного типа по динамике маркеров раннего повреждения миокарда и показателей эндотелиальной дисфункции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2021. Доступно на: <https://www.dissercat.com/content/otsenka-kardiotoksicheskogo-effekta-khimioterapii-limfom-indolentnogo-tipa-po-dinamike-marke>]
22. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, Ansari MohdA, Najmi AK, Ali SM et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sciences*. 2019;218:112–31. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018
23. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Assateggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
24. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(22):1946–55. DOI: 10.1200/JCO.19.00231
25. de Jong MME, Kellermayer Z, Papazian N, Tahri S, Hofste Op Bruinink D, Hoogenboezem R et al. The multiple myeloma microenvironment is defined by an inflammatory stromal cell landscape. *Nature Immunology*. 2021;22(6):769–80. DOI: 10.1038/s41590-021-00931-3
26. Lorenzatti AJ, Servato ML. New evidence on the role of inflammation in CVD risk. *Current Opinion in Cardiology*. 2019;34(4):418–23. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000625

Погосова Н. В.<sup>1</sup>, Бадтиева В. А.<sup>2</sup>, Овчинникова А. И.<sup>3</sup>, Соколова О. Ю.<sup>1</sup>, Воробьева Н. М.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» Минобороны России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ С ДИСТАНЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКОЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ: ВЛИЯНИЕ НА ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценка эффективности программ вторичной профилактики/реабилитации с дистанционной поддержкой в отношении психологического состояния пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) после интервенционных вмешательств (радиочастотной катетерной абляции и криоабляции).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Материал и методы   | Проведено проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование с тремя параллельными группами, в каждой из которых было по 45 пациентов с ФП, перенесших интервенционные вмешательства. В 1-й и 2-й группах проведены программы вторичной профилактики/реабилитации с дистанционной поддержкой, включавшие однократное индивидуальное консультирование в условиях стационара (по факторам риска развития ФП и достижения их контроля, а также основным аспектам заболевания, его лечения, профилактики осложнений) и 3 мес дистанционной поддержки (в 1-й группе по телефону, 2-й группе – по электронной почте). Пациенты 3-й группы (группа контроля) получали стандартные рекомендации при выписке из стационара. Для оценки психологического статуса использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии, опросник PHQ-9, шкалу реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина и визуальную аналоговую шкалу уровня стресса. Длительность наблюдения за пациентами составила 12 мес. |
| Результаты          | К концу периода наблюдения доля пациентов с тревожной симптоматикой существенно уменьшилась в обеих группах вмешательства ( $p < 0,001$ для каждой группы) и была гораздо ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ для обоих сравнений). Помимо этого, в 1-й группе вмешательства выявлено статистически значимое снижение доли пациентов с клинически выраженной тревожной симптоматикой. За 12 мес наблюдения выраженность депрессивной симптоматики значительно уменьшилась во всех трех группах, однако в обеих группах вмешательства степень этого снижения оказалась значительно больше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ для 1-й группы и $p = 0,020$ для 2-й группы). Через 12 мес в обеих группах вмешательства уровень стресса значительно снизился, в то время как в группе контроля практически не изменился. Наибольшее (в среднем на 50%) снижение уровня стресса выявлено во 2-й группе вмешательства.                                                                                           |
| Заключение          | В результате проведения программ вторичной профилактики и реабилитации с дистанционной поддержкой в ходе годичного наблюдения у пациентов с ФП после интервенционных вмешательств наблюдалось улучшение психологического статуса.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ключевые слова      | Фибрилляция предсердий; катетерная абляция; стресс; тревожная симптоматика; депрессивная симптоматика; программы вторичной профилактики/реабилитации; дистанционная поддержка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Для цитирования     | Pogosova N.V., Badatieva V.A., Ovchinnikova A.I., Sokolova O.Yu., Vorobyeva N.M. Efficacy of secondary prevention and rehabilitation programs with distant support in patients with atrial fibrillation after intervention procedures: impact on psychological status. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(9):27–36. [Russian: Погосова Н.В., Бадтиева В.А., Овчинникова А.И., Соколова О.Ю., Воробьева Н.М. Эффективность программ вторичной профилактики и реабилитации с дистанционной поддержкой у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств: влияние на психологический статус. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):27–36].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Автор для переписки | Погосова Нана Вачиковна. E-mail: nanapogosova@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение ритма сердца в клинической практике [1]. Наличие ФП значительно повышает риск развития кардиоэмболического инсульта, хронической сердечной недостаточности и смерти [2–4]. ФП ухудшает качество жизни (КЖ), а также отрицательно влияет на психологическое состояние пациентов: у многих отмечается повышенный уровень стресса, развиваются тревожные и депрессивные состояния [5, 6]. Признано, что ведущую роль в возникновении ФП играют кардиальные факторы. Однако существенное значение придается особенностям личности пациентов и их психоэмоциональному состоянию [7], при этом у некоторых пациентов психологический дистресс может оказаться главным механизмом в развитии ФП.

Нарушения в психоэмоциональной сфере у пациентов с ФП – распространенное явление. Так, по данным зарубежных исследований [8, 9], частота выявления тревожных и депрессивных состояний варьирует от 25 до 50%. Показано, что у больных с ФП наличие тревожно-депрессивной симптоматики ассоциируется с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности, а степень ее выраженности коррелирует с КЖ [10].

Возникающие при ФП нарушения в психоэмоциональной сфере (главным образом, тревога и депрессия), как правило, связаны с ожиданием приступов ФП, нередко сопровождающихся страхом смерти, ограничением физической активности, снижением трудоспособности или инвалидизацией вследствие развития осложнений [11, 12].

Интервенционное лечение, в частности радиочастотная катетерная абляция или криоабляция, является эффективным методом лечения при ФП, позволяющим устранить приступы у большинства пациентов. Есть данные, что проведение катетерной абляции снижает выраженность или даже полностью устраняет тревожно-депрессивную симптоматику у пациентов с ФП [13]. В то же время показано, что негативный психоэмоциональный статус после интервенционного вмешательства повышает риск рецидива ФП, поэтому вполне ожидаемо, что коррекция психологического состояния, направленная на устранение или уменьшение выраженности тревожных, депрессивных состояний и повышенного уровня стресса, может повысить эффективность и улучшить отдаленные результаты лечения, прогноз и КЖ пациентов [11, 14].

## Цель

Оценка эффективности двух программ вторичной профилактики/реабилитации с дистанционной поддержкой, разработанных специально для категории пациентов с пароксизмальной ФП после интервенционных

методов лечения, в части влияния на психологический статус пациентов по данным годичного наблюдения.

## Материал и методы

Проведено проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование в трех параллельных группах.

*Критериями включения* являлись:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) пароксизмальная форма ФП;
- 3) интервенционные методы лечения ФП (радиочастотная или криоабляция устьев легочных вен) во время пребывания в стационаре;
- 4) навыки пользования мобильным телефоном или электронной почтой.

*Критерии исключения:* острый коронарный синдром или мозговой инсульт, перенесенные за предшествующие 6 мес; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA; выраженная легочная, почечная или печеночная недостаточность; онкологические заболевания; тяжелые психические заболевания, алкогольная, наркотическая и иные зависимости; неспособность заполнить опросники на русском языке.

В соответствии с протоколом исследования пациенты были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1 – 2 группы вмешательства и контрольную (по 45 участников в каждой группе).

В 1-й и 2-й группах вмешательства были проведены программы вторичной профилактики/реабилитации I и II, включавшие однократное индивидуальное консультирование в стационаре и последующую 3-месячную дистанционную поддержку. Индивидуальное консультирование включало информирование пациента о сути заболевания, методах диагностики, лечения и профилактики осложнений, персонализированное консультирование по имеющимся у пациента факторам риска развития ФП, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в частности, мозгового инсульта. Пациенты получали рекомендации по уровню физической активности, оптимальному питанию, контролю массы тела, уровня артериального давления и холестерина, отказу от курения и чрезмерного потребления алкоголя. Дистанционная поддержка представляла собой профилактическое консультирование по телефону (1-я группа) или электронной почте (2-я группа) 1 раз в 14 дней в течение 3 мес после включения в исследование (всего 6 консультаций). При каждом контакте фиксировали приверженность к немедикаментозным и медикаментозным рекомендациям, случаи возобновления приступов ФП, обраще-

ния пациентов в службу скорой медицинской помощи и госпитализации в стационар. Пациенты контрольной (3-й) группы получили стандартные рекомендации лечащего врача стационара.

В рамках данного исследования пациентов наблюдали в течение 12 мес, за этот период в каждой из групп было проведено 3 контрольных визита (через 3, 6 и 12 мес). В настоящей статье представлены результаты исходного и заключительного визитов и оценена динамика изучаемых показателей за 12 мес наблюдения. Исходно и во время каждого визита оценивали психологический статус пациентов. Для выявления тревоги и депрессии использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии [15]. Опросник состоит из 2 подшкал: тревоги HADS-A и депрессии HADS-D. Каждая подшкала содержит 7 вопросов, ответы на которые оценивали баллами от 0 до 3. Результаты интерпретировали в соответствии с ориги-

нальной версией HADS отдельно для каждой подшкалы: 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов); 8–10 баллов – субклиническая тревога/депрессия; ≥11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия. Наличие и тяжесть симптомов депрессии оценивали также при помощи опросника PHQ-9 [16], который включает 9 вопросов, касающихся эмоционального состояния пациента в течение последних 2 нед.

Степень выраженности тревожности определяли при помощи Шкалы самооценки уровня тревоги STAI (State-Trait Anxiety Inventory) по Ч.Д. Спилбергеру в адаптации Ю.А. Ханина [17]. Данный опросник состоит из двух шкал, содержащих по 20 высказываний каждая, разделяющих реактивную и личностную тревожность. Личностная тревожность относительно стабильна и не связана с ситуацией, поскольку является свойством личности. Реактивная тревожность, наобо-

**Таблица 1.** Социально-демографические, антропометрические и клинические характеристики пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших интервенционное лечение (n=135)

| Показатель                                                       | 1-я группа (n=45) | 2-я группа (n=45) | Группа контроля (n=45) | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|------------------|------------------|
| Возраст, годы (M±SD)                                             | 57,0±7,5          | 57,8±9,7          | 57,0±10,3              | н/д              | н/д              |
| Мужской пол, %                                                   | 51,1              | 55,6              | 48,9                   | н/д              | н/д              |
| Высшее образование, %                                            | 86,7              | 73,3              | 57,8                   | <0,005           | н/д              |
| Социально-трудовой статус, %:                                    |                   |                   |                        |                  |                  |
| • любые формы занятости                                          | 48,9              | 64,4              | 55,6                   |                  |                  |
| • пенсионер                                                      | 48,9              | 35,6              | 33,3                   | н/д              | н/д              |
| • безработный                                                    | 2,2               | 0                 | 11,1                   |                  |                  |
| Уровень дохода, %:                                               |                   |                   |                        |                  |                  |
| • очень низкий                                                   | 4,4               | 0                 | 6,7                    | н/д              | н/д              |
| • низкий                                                         | 68,8              | 48,9              | 57,8                   |                  |                  |
| Семейное положение, %:                                           |                   |                   |                        |                  |                  |
| в официальном браке                                              | 80,0              | 80,0              | 75,6                   | н/д              | н/д              |
| Наличие инвалидности, %                                          | 8,9               | 11,1              | 13,3                   | н/д              | н/д              |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)                      | 29,9±4,9          | 29,5±3,6          | 29,9±4,2               | н/д              | н/д              |
| Ожирение, %                                                      | 55,6              | 46,7              | 51,1                   | н/д              | н/д              |
| Артериальная гипертензия, %                                      | 57,8              | 77,8              | 66,7                   | н/д              | н/д              |
| Ишемическая болезнь сердца, %                                    | 4,4               | 13,3              | 8,9                    | н/д              | н/д              |
| Сахарный диабет 2-го типа, %                                     | 0                 | 2,2               | 8,9                    | н/д              | н/д              |
| Хроническая сердечная недостаточность, %                         | 35,6              | 57,8              | 44,4                   | н/д              | н/д              |
| Суммарная оценка по шкале CHA2DS2-VASc, баллы                    |                   |                   |                        |                  |                  |
| • Me [25%; 75%]                                                  | 2 [0; 2,5]        | 2 [1; 3]          | 2 [1; 2]               | н/д              | н/д              |
| • M±SD                                                           | 1,6±1,2           | 1,8±1,2           | 1,7±1,2                |                  |                  |
| Тяжесть симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA, классы      |                   |                   |                        |                  |                  |
| • Me [25%; 75%]                                                  | 3 [3; 3]          | 3 [3; 3]          | 3 [3; 3]               | н/д              | н/д              |
| • M±SD                                                           | 2,9±0,5           | 2,9±0,3           | 3,1±0,5                |                  |                  |
| Тяжесть симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA, классы (%): |                   |                   |                        |                  |                  |
| 1-й                                                              | 0                 | 0                 | 0                      |                  |                  |
| 2-й                                                              | 15,6              | 13,3              | 8,9                    | н/д              | н/д              |
| 3-й                                                              | 77,8              | 84,4              | 75,6                   |                  |                  |
| 4-й                                                              | 6,7               | 2,2               | 15,6                   |                  |                  |
| Систолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)                              | 129,3±16,1        | 127,7±15,7        | 126,6±15,7             | н/д              | н/д              |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. (M±SD)                             | 77,9±9,2          | 77,6±8,2          | 77,7±7,0               | н/д              | н/д              |

M – среднее; SD – стандартное отклонение; н/д – недостоверно.

**Таблица 2.** Динамика выраженности тревожной и депрессивной симптоматики по шкале HADS в течение 12 мес у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших интервенционное лечение (n=135)

| Показатель                                                                            | 1-я группа (n=45)    | 2-я группа (n=45)    | Группа контроля (n=45) | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------|------------------|
| <b>Суммарная оценка по подшкале HADS-A (тревожная симптоматика), баллы</b>            |                      |                      |                        |                  |                  |
| <b>Исходно</b>                                                                        |                      |                      |                        |                  |                  |
| • Ме [25%; 75%]                                                                       | 8 [4; 10,5]          | 7 [4; 8]             | 7 [5,5; 10]            | н/а              | н/а              |
| • M±SD                                                                                | 7,8±4,2              | 6,3±3,5              | 7,6±3,5                |                  |                  |
| <b>Через 12 мес</b>                                                                   |                      |                      |                        |                  |                  |
| • Ме [25%; 75%]                                                                       | 3 [1,5; 5]           | 4 [2; 5]             | 7 [5; 9,5]             | <0,001           | <0,001           |
| • M±SD                                                                                | 3,8±3,4              | 3,7±1,9              | 7,3±2,5                |                  |                  |
| Динамика за 12 мес, Δ (Ме [25%; 75%])                                                 | -50,0 [-77,8; -24,0] | -40,0 [-57,1; -20,0] | -9,1 [-17,8; 16,1]     | <0,001           | <0,001           |
| P <sub>исх-12 мес</sub>                                                               | <0,001               | <0,001               | н/а                    | —                | —                |
| <b>Наличие любой тревожной симптоматики (≥8 баллов по HADS-A)</b>                     |                      |                      |                        |                  |                  |
| исходно, %                                                                            | 51,1                 | 35,6                 | 48,9                   | н/а              | н/а              |
| через 12 мес, %                                                                       | 13,3                 | 0                    | 48,9                   | <0,001           | <0,001           |
| P <sub>исх-12 мес</sub>                                                               | <0,001               | <0,001               | н/а                    | —                | —                |
| <b>Наличие клинически выраженной тревожной симптоматики (≥11 баллов по HADS-A)</b>    |                      |                      |                        |                  |                  |
| исходно, %                                                                            | 24,4                 | 8,9                  | 22,2                   | н/а              | 0,081            |
| через 12 мес, %                                                                       | 6,7                  | 0                    | 8,9                    | н/а              | н/а              |
| P <sub>исх-12 мес</sub>                                                               | 0,021                | н/а                  | 0,070                  | —                | —                |
| <b>Суммарная оценка по подшкале HADS-D (депрессивная симптоматика), баллы</b>         |                      |                      |                        |                  |                  |
| <b>Исходно</b>                                                                        |                      |                      |                        |                  |                  |
| • Ме [25%; 75%]                                                                       | 5 [3,5; 7]           | 4 [2; 5]             | 6 [3,5; 8]             | н/а              | 0,007            |
| • M±SD                                                                                | 5,5±3,4              | 4,3±3,2              | 5,9±3,1                |                  |                  |
| <b>Через 12 мес</b>                                                                   |                      |                      |                        |                  |                  |
| • Ме [25%; 75%]                                                                       | 3 [1; 4]             | 3 [2; 4]             | 5 [3; 8]               | <0,001           | <0,001           |
| • M±SD                                                                                | 3,1±2,5              | 3,2±2,3              | 5,3±2,9                |                  |                  |
| Динамика за 12 мес, Δ (Ме [25%; 75%])                                                 | -46,4 [-75,0; 0]     | -30,9 [-51,8; 0]     | -10,0 [-31,3; 0]       | <0,001           | 0,020            |
| P <sub>исх-12 мес</sub>                                                               | <0,001               | 0,001                | 0,014                  | —                | —                |
| <b>Наличие любой депрессивной симптоматики (≥8 баллов по HADS-D)</b>                  |                      |                      |                        |                  |                  |
| исходно, %                                                                            | 22,2                 | 8,9                  | 35,3                   | н/а              | 0,002            |
| через 12 мес, %                                                                       | 6,7                  | 6,7                  | 28,9                   | 0,006            | 0,006            |
| P <sub>исх-12 мес</sub>                                                               | 0,016                | н/а                  | н/а                    | —                | —                |
| <b>Наличие клинически выраженной депрессивной симптоматики (≥11 баллов по HADS-D)</b> |                      |                      |                        |                  |                  |
| исходно, %                                                                            | 11,1                 | 4,4                  | 6,7                    | н/а              | н/а              |
| через 12 мес, %                                                                       | 2,2                  | 0                    | 6,7                    | н/а              | н/а              |
| P <sub>исх-12 мес</sub>                                                               | н/а                  | н/а                  | н/а                    | —                | —                |

Ме – медиана; М – среднее; SD – стандартное отклонение P<sub>исх-12 мес</sub> – достоверность динамики в группе через 12 мес; н/а – недостоверно.

рот, вызвана конкретной ситуацией. Для каждого высказывания предусмотрено 4 варианта ответов (от 1 – полное отрицание ситуации до 4 – совершенное согласие с ситуацией). Показатели реактивной и личностной тревожности рассчитывали по специальным формулам и интерпретировали следующим образом: ≤30 баллов – низкая тревожность; 31–44 балла – умеренная тревожность; ≥45 баллов – высокая тревожность.

Для оценки уровня стресса применяли визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), для чего пациенту предлагали точкой отметить интенсивность испытываемого им стресса на отрезке прямой длиной 10 см. Начало линии («0 баллов») соответствовало отсутствию стресса, конец отрезка («10 баллов») – выраженному уровню стресса.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

### Характеристика пациентов

В исследование включили 135 пациентов (70 мужчин, 65 женщин) с пароксизмальной формой ФП в возрасте от 35 до 79 лет (средний возраст 57±9 лет); 47% обследуемых были старше 60 лет (табл. 1).

Согласно приведенным в табл. 1 данным, пациенты трех групп были сопоставимы по большинству показателей. Следует отметить, что у большинства пациентов каждой из групп тяжесть симптомов ФП соответствовала 3-му классу по модифицированной шкале EHRA, что отражает наличие выраженной симптоматики, на-

**Таблица 3.** Динамика оценки реактивной тревожности при помощи опросника STAI у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших интервенционное лечение (n=135)

| Показатель                               | 1-я группа (n=45)    | 2-я группа (n=45)  | Группа контроля (n=45) | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|------------------------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|------------------|------------------|
| <b>Реактивная тревожность, баллы</b>     |                      |                    |                        |                  |                  |
| исходно, M±SD                            | 31,6±10,0            | 32,1±11,6          | 31,1±12,5              | н/д              | н/д              |
| через 12 мес, M±SD                       | 22,4±6,7             | 23,4±8,8           | 24,6±8,3               | н/д              | н/д              |
| динамика за 12 мес, Δ% (Me [25%; 75%])   | -22,8 [-48,5; -11,3] | -17,2 [-42,9; 1,0] | -14,3 [-33,8; 3,2]     | н/д              | н/д              |
| P <sub>исх – 12 мес</sub>                | <0,001               | <0,001             | <0,001                 | —                | —                |
| <b>Степень реактивной тревожности, %</b> |                      |                    |                        |                  |                  |
| <b>Исходно</b>                           |                      |                    |                        |                  |                  |
| • низкая                                 | 48,9                 | 48,9               | 51,1                   | н/д              | н/д              |
| • умеренная                              | 42,2                 | 42,2               | 31,1                   | н/д              | н/д              |
| • высокая                                | 8,9                  | 8,9                | 17,8                   | н/д              | н/д              |
| <b>Через 12 мес</b>                      |                      |                    |                        |                  |                  |
| • низкая                                 | 86,4                 | 84,4               | 80,0                   | н/д              | н/д              |
| • умеренная                              | 13,6                 | 13,3               | 15,6                   | н/д              | н/д              |
| • высокая                                | 0                    | 2,2                | 4,4                    | н/д              | н/д              |
| P <sub>исх – 12 мес</sub>                |                      |                    |                        |                  |                  |
| • низкая                                 | <0,001               | <0,001             | <0,001                 | —                | —                |
| • умеренная                              | <0,001               | 0,002              | н/д                    | —                | —                |
| • высокая                                | н/д                  | н/д                | 0,031                  | —                | —                |

Me – медиана; M – среднее; SD – стандартное отклонение; н/д – недостаточно; P<sub>исх – 12 мес</sub> – достоверность динамики в группе через 12 мес.

**Таблица 4.** Динамика оценки личностной тревожности при помощи опросника STAI у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших интервенционное лечение (n=135)

| Показатель                                  | 1-я группа (n=45)    | 2-я группа (n=45)  | Группа контроля (n=45) | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|---------------------------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|------------------|------------------|
| <b>Личностная тревожность, баллы (M±SD)</b> |                      |                    |                        |                  |                  |
| исходно                                     | 48,0±9,6             | 45,5±8,6           | 47,6±9,5               | н/д              | н/д              |
| через 12 мес                                | 38,0±8,1             | 41,3±7,7           | 44,7±8,4               | <0,001           | 0,053            |
| динамика за 12 мес, Δ% (Me [25%; 75%])      | -22,2 [-31,1; -10,2] | -5,4 [-11,8; -2,0] | -4,6 [-9,3; 0]         | <0,001           | н/д              |
| P <sub>исх – 12 мес</sub>                   | <0,001               | <0,001             | <0,001                 | —                | —                |
| <b>Степень личностной тревожности, %</b>    |                      |                    |                        |                  |                  |
| <b>Исходно</b>                              |                      |                    |                        |                  |                  |
| • низкая                                    | 2,2                  | 4,4                | 4,4                    | н/д              | н/д              |
| • умеренная                                 | 33,3                 | 48,9               | 40,0                   | н/д              | н/д              |
| • высокая                                   | 64,4                 | 46,7               | 55,6                   | н/д              | н/д              |
| <b>Через 12 мес</b>                         |                      |                    |                        |                  |                  |
| • низкая                                    | 11,4                 | 4,4                | 2,2                    | н/д              | н/д              |
| • умеренная                                 | 70,5                 | 66,7               | 48,9                   | 0,038            | 0,088            |
| • высокая                                   | 18,1                 | 31,1               | 48,9                   | 0,002            | 0,085            |
| P <sub>исх – 12 мес</sub>                   |                      |                    |                        |                  |                  |
| • низкая                                    | н/д                  | н/д                | н/д                    | —                | —                |
| • умеренная                                 | 0,001                | 0,021              | н/д                    | —                | —                |
| • высокая                                   | <0,001               | 0,039              | н/д                    | —                | —                |

Me – медиана; M – среднее; SD – стандартное отклонение; н/д – недостаточно; P<sub>исх – 12 мес</sub> – достоверность динамики в группе через 12 мес.

рушающей повседневную активность, а медиана оценок по шкале CHA2DS2-VASc 2 балла указывает на наличие высокого риска развития инсульта как минимум у 50% пациентов. Таким образом, в результате рандомизации были сформированы 3 равные по численности и сопоставимые по основным характеристикам группы пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших интервенционные вмешательства.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении признака вычисляли среднее и стандартное отклонение; результаты представлены как M±SD. Для качественных порядковых и количественных признаков, вид распределения

Таблица 5. Динамика оценки выраженности депрессивной симптоматики при помощи опросника PHQ-9 у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших интервенционное лечение (n=135)

| Показатель                             | 1-я группа (n=45) | 2-я группа (n=45)   | Группа контроля (n=45) | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|----------------------------------------|-------------------|---------------------|------------------------|------------------|------------------|
| <b>Общая оценка, баллы</b>             |                   |                     |                        |                  |                  |
| <b>Исходно</b>                         |                   |                     |                        |                  |                  |
| • Ме [25%; 75%]                        | 6,7±4,8           | 6 [4; 9]            | 7 [2,5; 9,5]           |                  |                  |
| • М±SD                                 | 4 [3; 7]          | 5,5±4,7             | 7,3±5,7                | н/д              | 0,078            |
| <b>Через 12 мес</b>                    |                   |                     |                        |                  |                  |
| • Ме [25%; 75%]                        | 2 [1,5; 4]        | 3 [2; 4]            | 3 [1,5; 5]             |                  |                  |
| • М±SD                                 | 3,2±3,3           | 3,8±3,1             | 4,1±3,7                | н/д              | н/д              |
| Динамика за 12 мес, Δ% (Ме [25%; 75%]) | -56,3 [-83,3; 0]  | -29,2 [-75,0; 57,6] | -47,2 [-84,3; 43,8]    | н/д              | н/д              |
| P <sub>исх-12 мес</sub>                | <0,001            | н/д                 | 0,005                  | —                | —                |
| <b>Тяжесть симптомов депрессии, %</b>  |                   |                     |                        |                  |                  |
| <b>Исходно</b>                         |                   |                     |                        |                  |                  |
| • нет/минимальная                      | 37,8              | 53,3                | 35,6                   | н/д              | 0,072            |
| • легкая                               | 42,2              | 35,6                | 37,8                   | н/д              | н/д              |
| • умеренная                            | 13,3              | 2,2                 | 13,3                   | н/д              | н/д              |
| • тяжелая                              | 2,2               | 4,4                 | 8,9                    | н/д              | н/д              |
| • крайне тяжелая                       | 4,4               | 2,2                 | 2,2                    | н/д              | н/д              |
| <b>Через 12 мес</b>                    |                   |                     |                        |                  |                  |
| • нет/минимальная                      | 82,2              | 71,1                | 57,8                   | н/д              | н/д              |
| • легкая                               | 11,1              | 15,6                | 28,9                   | 0,035            | н/д              |
| • умеренная                            | 6,7               | 6,7                 | 4,4                    | н/д              | н/д              |
| • тяжелая                              | 0                 | 0                   | 0                      | —                | —                |
| • крайне тяжелая                       | 0                 | 0                   | 2,2                    | н/д              | н/д              |
| P <sub>исх-12 мес</sub>                |                   |                     |                        |                  |                  |
| • нет/минимальная                      | <0,001            | н/д                 | 0,078                  |                  |                  |
| • легкая                               | 0,003             | 0,078               | н/д                    |                  |                  |
| • умеренная                            | н/д               | н/д                 | н/д                    | —                | —                |
| • тяжелая                              | н/д               | н/д                 | н/д                    |                  |                  |
| • крайне тяжелая                       | н/д               | н/д                 | н/д                    |                  |                  |

Ме – медиана; М – среднее; SD – стандартное отклонение; н/д – недостоверно; P<sub>исх-12 мес</sub> – достоверность динамики в группе через 12 мес.

которых не соответствовал параметрическому, вычисляли медиану (Ме) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль); результаты представлены как Ме [25%; 75%]. В ряде случаев для наглядности качественные порядковые переменные представляли одновременно в виде Ме [25%; 75%] и М±SD. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна–Уитни, хи-квадрат Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Динамику показателей внутри групп оценивали при помощи критериев Вилкоксона и хи-квадрат МакНемара. Динамику количественных и качественных порядковых переменных также оценивали по показателю дельта%, который вычисляли по формуле:

$$\Delta\% = [(N1 - N0) / N0] \times 100\%;$$

где N0 – исходное значение показателя, N1 – значение показателя через 12 мес. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении p<0,05.

## Результаты

Исходно пациенты обеих групп вмешательства не отличались от группы контроля по частоте наличия и сте-

пени выраженности тревожной симптоматики (табл. 2). За 12 мес наблюдения в обеих группах вмешательства отмечена значительная положительная динамика: выраженность тревожной симптоматики снизилась в среднем на 50% в 1-й группе вмешательства и на 40% во 2-й группе вмешательства, а суммарная оценка по подшкале HADS-A к концу периода наблюдения в обеих группах вмешательства оказалась практически в 2 раза ниже, чем в группе контроля (p<0,001 для обоих сравнений).

Доля больных с тревожной симптоматикой через 12 мес существенно уменьшилась в обеих группах вмешательства (p<0,001 для каждой группы) и была гораздо ниже, чем в группе контроля (p<0,001 для обоих сравнений). Помимо этого, в 1-й группе вмешательства выявлено значимое снижение доли пациентов с клинически выраженной тревожной симптоматикой. В группе контроля отмечена лишь тенденция к уменьшению доли больных с клинически выраженной тревожной симптоматикой при неизменной частоте выявления любой тревожной симптоматики, которая и через 12 мес оставалась довольно высокой (49%).

**Таблица 6.** Динамика самооценки уровня стресса по ВАШ в течение 12 мес у пациентов с пароксизмальной формой ФП, подвергнутых интервенционному лечению (n=135)

| Показатель                             | 1-я группа (n=45)   | 2-я группа (n=45)   | Группа контроля (n=45) | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|----------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------|------------------|------------------|
| <b>Исходно</b>                         |                     |                     |                        |                  |                  |
| • Ме [25%; 75%]                        | 5 [4; 7]            | 5 [2,5; 7]          | 6 [4; 8]               | н/д              | н/д              |
| • M±SD                                 | 5,3±2,3             | 5,1±2,9             | 5,6±2,6                |                  |                  |
| <b>Через 12 мес</b>                    |                     |                     |                        |                  |                  |
| • Ме [25%; 75%]                        | 5 [3; 5]            | 3 [2; 4]            | 6 [5; 6]               | 0,003            | <0,001           |
| • M±SD                                 | 4,5±2,3             | 3,2±1,7             | 5,6±1,6                |                  |                  |
| Динамика за 12 мес, Δ% [Ме [25%; 75%]] | -16,7 [-57,1; 25,0] | -50,0 [-60,0; -5,0] | -10,0 [-25,0; 50,0]    | 0,080            | <0,001           |
| P <sub>исх – 12 мес</sub>              | 0,040               | <0,001              | н/д                    | —                | —                |

Ме – медиана; М – среднее; SD – стандартное отклонение; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; н/д – недостоверно;

P<sub>исх – 12 мес</sub> – достоверность динамики в группе через 12 мес.

За 12 мес наблюдения выраженность депрессивной симптоматики значительно уменьшилась во всех трех группах, однако в обеих группах вмешательства степень этого снижения оказалась значительно больше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$  для 1-й группы и  $p = 0,020$  для 2-й группы). Доля больных с любой депрессивной симптоматикой статистически значимо уменьшилась лишь в 1-й группе вмешательства, при этом через 12 мес доля пациентов с любой депрессивной симптоматикой в обеих группах вмешательства оказалась намного меньше, чем в группе контроля ( $p = 0,006$  для обоих сравнений).

Исходно и через 12 мес различий по уровню реактивной тревожности между пациентами трех групп выявлено не было, при этом через 12 мес ее уровень значительно уменьшился во всех группах, что привело к увеличению доли пациентов с низким уровнем реактивной тревожности за счет лиц с умеренным или высоким ее уровнем (табл. 3). По уровню личностной тревожности пациенты трех групп не различались только исходно, тогда как через 12 мес в 1-й группе вмешательства ее уровень оказался существенно ниже, чем в группе контроля, а во 2-й группе вмешательства выявлена тенденция к более низкому уровню (табл. 4). За 12 мес статистически значимое снижение уровня личностной тревожности отмечено во всех трех группах, однако максимальное снижение (в среднем на 22%) наблюдалось в 1-й группе вмешательства, причем степень этого снижения оказалась значительно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). За 12 мес только в группах вмешательства произошло уменьшение доли лиц с высокой степенью личностной тревожности и, соответственно, увеличение доли больных с умеренной тревожностью. В группе контроля подобной положительной динамики выявлено не было.

Наличие и выраженность депрессивной симптоматики оценивали также при помощи опросника PHQ-9. Исходно и через 12 мес пациенты трех групп не различались по степени выраженности депрессивной симптоматики (табл. 5). В течение 12 мес выраженность симптомов уменьшилась в 1-й группе вмешательства и группе контро-

ля, при этом различий по степени снижения между этими группами не было. За 12 мес только в 1-й группе вмешательства доля больных в отсутствие либо с минимальными проявлениями депрессии существенно увеличилась.

Исходно пациенты всех трех групп имели примерно одинаковый уровень стресса по ВАШ (табл. 6). Через 12 мес в обеих группах вмешательства уровень стресса значительно снизился, в то время как в группе контроля практически не изменился. Наибольшее (в среднем на 50%) снижение уровня стресса выявлено во 2-й группе вмешательства.

## Обсуждение

В статье представлены результаты исследования, в котором изучена динамика выраженности стресса, тревожной и депрессивной симптоматики у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших интервенционное лечение, после проведения методик вторичной профилактики/реабилитации с дистанционной поддержкой за период 12-месячного наблюдения.

Стресс, тревога, депрессия не только являются факторами риска развития многих ССЗ, включая ФП [18, 19], но и ассоциированы с повышенным риском рецидива ФП после катетерной абляции, поэтому вовлечение пациентов с ФП в программы вторичной профилактики и реабилитации после выполнения катетерной абляции может помочь решить их психологические проблемы и тем самым снизить риск рецидива. При этом пациенты с ФП нуждаются в длительных программах реабилитации, при этом наибольшее внимание должно быть уделено постоянной психологической помощи и поддержке в целях преодоления тревожной и депрессивной симптоматики из-за возможного возврата аритмии. Эффективность таких программ у пациентов с ФП, перенесших катетерную абляцию, пока изучена в немногочисленных исследованиях. В основном влияние программ вторичной профилактики и кардиореабилитации на уровень стресса, тревожную и депрессивную симптоматику оценивалось на популяции пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Так, в рандомизированном исследовании ENHANCED [20] с участием 151 пациента с ИБС установлено, что проведение 12-недельного тренинга по управлению стрессом, включавшего обучение, групповую поддержку и когнитивно-поведенческую терапию, в дополнение к стандартной программе кардиореабилитации приводило к более выраженному снижению уровня стресса (при оценке по шкале воспринимаемого стресса и опроснику общего состояния здоровья;  $p=0,022$ ), тревожной (при оценке по опроснику STAI;  $p=0,025$ ) и депрессивной (при оценке по опроснику депрессии Бека) симптоматики по сравнению со стандартной программой кардиореабилитации. Проспективное наблюдение за этими пациентами длительностью до 5,3 года (медиана 3,2 года) продемонстрировало снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов, прошедших комплексную реабилитацию (тренинг по управлению стрессом + стандартная кардиореабилитация), по сравнению со стандартной программой реабилитации (18% против 33% соответственно; отношение рисков [ОР] 0,49; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,25–0,95;  $p=0,035$ ). У пациентов контрольной группы, не участвовавших в реабилитационных программах, частота развития ССО оказалась еще выше и составила 47%. Проведение стандартной программы кардиореабилитации (как в сочетании с тренингом по управлению стрессом, так и без него) ассоциировалось со снижением риска развития ССО на 56% (ОР 0,44; 95% ДИ 0,27–0,71;  $p<0,001$ ) по сравнению с отсутствием реабилитационных мероприятий. Таким образом, было показано, что включение 12-недельного тренинга по управлению стрессом в стандартную программу кардиореабилитации не только способствует улучшению психологического статуса, уменьшению выраженности тревоги, депрессии и стресса, но и ассоциируется со снижением риска развития ССО. Подобные результаты получены и в двух крупных метаанализах. Первый [21] включал 20 исследований с участием 4450 пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью, второй [22] – 35 исследований с участием 10 703 пациентов с ИБС.

Необходимость в проведении программ вторичной профилактики и реабилитации у пациентов с ФП, подвергнутых катетерной абляции, с целью улучшения их психологического статуса продемонстрирована в исследовании с использованием данных Датского национального регистра, включившего 627 пациентов [23]. Через 6–12 мес после катетерной абляции частота выявления тревоги (18%) и депрессии (13%) у этих пациентов оказалась выше, чем в общей популяции (почти 5%), при этом у женщин обнаружили более низкие балльные оценки психологического компонента КЖ (при оценке по опроснику SF-36) и более высокую распространенность тревожной симптоматики (при оценке по подшка-

ле HADS-A). В течение года наблюдения 411 (59%) пациентов были госпитализированы повторно, а общее число повторных госпитализаций составило 1167. При этом повторная госпитализация, наряду с возрастом  $>59$  лет, женским полом и наличием сочетанных заболеваний, была ассоциирована с более низким КЖ, тревожностью и низким воспринимаемым здоровьем. Исследователи пришли к выводу, что пациентам с ФП после катетерной абляции требуются более тщательное многопрофильное наблюдение и кардиологическая реабилитация.

В исследовании CopenHeartRFA [24–26] с участием 210 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, подвергшихся катетерной абляции, продемонстрировано, что по сравнению со стандартным лечением проведение 6-месячной комплексной мультидисциплинарной программы кардиореабилитации приводит не только к повышению толерантности к физической нагрузке, но и к снижению выраженности тревожной симптоматики. В данном исследовании пациенты были рандомизированы в 2 группы: комплексной кардиологической реабилитации, которая включала психотерапевтические воздействия (4 консультации), физические тренировки и стандартное лечение. Целью психотерапевтического воздействия являлось оказание эмоциональной поддержки, повышение осведомленности пациентов с ФП о заболевании, улучшение навыков контроля над болезнью, оказание помощи по возвращению к полноценной жизни. Консультации проводились специально обученной медсестрой 1 раз в 5–7 нед в стационаре или по телефону. Через 12 мес уровень тревожной симптоматики по подшкале HADS-A в группе кардиологической реабилитации снизился с 33,7 до 13,1%, а через 24 мес достиг 12,8% ( $p=0,004$ ), тогда как в группе стандартного лечения он не претерпел существенной динамики (с 28,6 до 23,8% через 24 мес) [25].

В российском рандомизированном исследовании с участием пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших катетерную абляцию, было показано, что персонифицированная программа физической реабилитации приводит не только к повышению физической работоспособности и коррекции факторов риска, но и способствует снижению выраженности тревожной (на 46,7%;  $p<0,001$ ) и депрессивной (на 43,8%;  $p<0,01$ ) симптоматики при оценке по шкале HADS [27, 28].

В отличие от этого исследования в настоящей работе для оценки психологического статуса пациентов использовались не только шкала HADS, но и опросники STAI и PHQ-9, а также ВАШ для оценки уровня стресса, т. е. была выполнена комплексная оценка психоэмоционального состояния пациентов. При этом для оценки тревоги использовали подшкалу HADS-A и опросник STAI, а для оценки депрессии – подшкалу HADS-D и опросник PHQ-9.

Следует отметить интересные результаты в отношении реактивной и личностной тревожности. Выявлено значительное уменьшение уровня реактивной тревожности во всех трех группах за 12 мес наблюдения, причем по степени его снижения различий между группой контроля и обеими группами вмешательства не обнаружено. Поскольку реактивная тревожность, как правило, вызвана конкретной психотравмирующей ситуацией, в данном случае, вероятно, госпитализацией в стационар и проведением интервенционного лечения, то вполне закономерно, что с течением времени она значительно снижается, причем в равной степени. Что касается личностной тревожности, несмотря на то что ее уровень снизился во всех трех группах, максимальная динамика была отмечена в 1-й группе вмешательства, т. е. у пациентов, получавших дистанционную поддержку по телефону, при этом степень снижения тревожности оказалась значительно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Поскольку личностная тревожность относительно стабильна и не связана с конкретной ситуацией, полученные данные указывают на преимущество дистанционной поддержки пациентов в формате личного «живого» общения с врачом по телефону, которое оказывает благотворное влияние на психологическое состояние пациентов. У пациентов из 2-й группы вмешательства, получавших дистанционную поддержку по электронной почте, т. е. лишенных личного общения с врачом, степень снижения тревожности была такой же, как и в группе контроля (медиана 5,4% против 4,6%; различия не достоверны).

Среди ограничений данного исследования следует упомянуть относительно небольшой размер выборки, а также участие главным образом пациентов среднего возраста и с достаточно высоким образовательным уровнем (более 50% участников имели высшее образование), что препятствует экстраполяции его результатов на другие категории пациентов.

## Заключение

Таким образом, в нашем исследовании установлена эффективность программ вторичной профилактики/реабилитации с последующей 3-месячной дистанционной поддержкой в отношении влияния на психологический статус и уровень стресса у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляций предсердий после проведения интервенционного лечения. Полученные результаты могут помочь оптимизировать подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с фибрилляцией предсердий после применения интервенционных методов лечения, а также открывают новые возможности для контроля психосоциальных факторов риска и улучшения общего клинического состояния у пациентов данной категории.

*Публикация статьи никем не финансирована.*

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 25.11.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(14):1555–66. DOI: 10.1177/2047487317715769
- Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*. 2016;388(10046):806–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31257-0
- Son Y-J, Baek K-H, Lee SJ, Seo EJ. Health-Related Quality of Life and Associated Factors in Patients with Atrial Fibrillation: An Integrative Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(17):3042. DOI: 10.3390/ijerph16173042
- Ladwig K-H, Goette A, Atasoy S, Johar H. Psychological aspects of atrial fibrillation: A systematic narrative review: Impact on incidence, cognition, prognosis, and symptom perception. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(11):137. DOI: 10.1007/s11886-020-01396-w
- Antyufeva V.F., Menshchikova I.A., Bashkov V.S. Paroxysmal form of atrial fibrillation. Interaction of electrophysiological and psychological aspects. *Clinical medicine*. 1990;68(8):59–60. [Russian: Антюфьева В.Ф., Меньщикова И.А., Башков В.С. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Взаимодействие электрофизиологических и психологических аспектов. *Клиническая медицина*. 1990;68(8):59–60]
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(5):448.e1–448.e19. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.057
- Patel D, Mc Conkey ND, Sohaney R, Mc Neil A, Jędrzejczyk A, Armanjany L. A Systematic Review of Depression and Anxiety in Patients with Atrial Fibrillation: The Mind-Heart Link. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2013;2013:159850. DOI: 10.1155/2013/159850
- Frasere-Smith N, Lespérance F, Habra M, Talajic M, Khairy P, Dorian P et al. Elevated Depression Symptoms Predict Long-Term Cardiovascular Mortality in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*. 2009;120(2):134–40. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851675
- Sang C-H, Chen K, Pang X-F, Dong J-Z, Du X, Ma H et al. Depression, Anxiety, and Quality of Life After Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2013;36(1):40–5. DOI: 10.1002/clc.22039

12. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2308–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.040
13. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS et al. Patients Treated with Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Have Long-Term Rates of Death, Stroke, and Dementia Similar to Patients Without Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(8):839–45. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x
14. Efremidis M, Letsas KP, Lioni L, Giannopoulos G, Korantzopoulos P, Vlachos K et al. Association of Quality of Life, Anxiety, and Depression with Left Atrial Ablation Outcomes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014;37(6):703–11. DOI: 10.1111/pace.12420
15. Andryushchenko A.V., Drobizhev M.Yu., Dobrovolsky A.V. Comparative evaluation of the CES-D, BDI and HADS(D) scale in the diagnosis of depression in General medical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2003;103(5):11–8. [Russian: Андриященко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;103(5):11–8]
16. Pogosova N.V., Dovzhenko TV., Babin A.G., Kursakov A.A., Vygodin V.A. Russian version of PHQ-2 and 9 Questionnaires: sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(3):18–24. [Russian: Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г., Курсаков А.А., Выгодин В.А. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(3):18–24]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-3-18-24
17. Batarshiev A.V. Basic psychological properties and self-determination of personality: a Practical guide to psychological diagnosis. –SPb: Speech;2005. –208 p. [Russian: Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. – СПб.: Речь, 2005. – 208с]. ISBN 5-9268-0364-0
18. Chauvet-Gelinier J-C, Bonin B. Stress, anxiety and depression in heart disease patients: A major challenge for cardiac rehabilitation. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2017;60(1):6–12. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.09.002
19. Compare A, Mommersteeg PMC, Faletta F, Grossi E, Pasotti E, Moccetti T et al. Personality traits, cardiac risk factors, and their association with presence and severity of coronary artery plaque in people with no history of cardiovascular disease: *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014;15(5):423–30. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328365cd8c
20. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE et al. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. *Circulation*. 2016;133(14):1341–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018926
21. Albus C, Herrmann-Lingen C, Jensen K, Hackbusch M, Münch N, Kuncewicz C et al. Additional effects of psychological interventions on subjective and objective outcomes compared with exercise-based cardiac rehabilitation alone in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(10):1035–49. DOI: 10.1177/2047487319832393
22. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(3):247–59. DOI: 10.1177/2047487317739978
23. Risom SS, Zwisler A-D, Thygesen LC, Svendsen JH, Berg SK. High Readmission Rates and Mental Distress 1 yr After Ablation for Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: A NATIONWIDE SURVEY. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2019;39(1):33–8. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000395
24. Risom SS, Zwisler A-DO, Rasmussen TB, Sibiltz KL, Svendsen JH, Glud C et al. The effect of integrated cardiac rehabilitation versus treatment as usual for atrial fibrillation patients treated with ablation: the randomised CopenHeartRFA trial protocol. *BMJ Open*. 2013;3(2):e002377. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002377
25. Risom SS, Lind J, Dickson VV, Berg SK. Exploring the Mechanism of Effectiveness of a Psychoeducational Intervention in a Rehabilitation Program (CopenHeartRFA) for Patients Treated With Ablation for Atrial Fibrillation: A Mixed Methods Study. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2019;34(4):336–43. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000584
26. Risom SS, Lind J, McCabe P, Berg S. Patient perspectives of participating in the cardiac CopenHeartRFA rehabilitation program for patients treated with ablation for atrial fibrillation. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2018;11:167–74. DOI: 10.2147/JMDH.S152823
27. Bubnova M.G., Aronov D.M. Atrial Fibrillation: the Association with Physical Activity and the Effects of Cardiac Rehabilitation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):804–14. [Russian: Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Фибрилляция предсердий: связь с физической активностью и эффекты кардиореабилитации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(5):804–14]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-21
28. Bubnova M.G., Aronov D.M., Makhinova M.M. Radiofrequency ablation and antiarrhythmic therapy in the treatment of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: clinical effects. *Cardiosomatics*. 2015;6(3):38–47. [Russian: Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Махинова М.М. Радиочастотная катетерная абляция и антиаритмическая терапия в лечении больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические эффекты. *КардиоСоматика*. 2015;6(3):38–47]

Алесян Б. Г., Карапетян Н. Г., Чупин А. В., **Зотиков А. Е.**, Варава А. Б., Кныш Ю. Б., Седгарян М. А.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Сравнительная оценка отдаленных результатов рентгенэндоваскулярного (чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ, и ангиопластика со стентированием артерий нижних конечностей – АНК; 1-я группа пациентов) и комбинированного методов лечения (ЧКВ и открытая хирургия АНК; 2-я группа) у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).                                                                                                                                                     |
| Материал и методы   | В НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского с 2019 г. проводится ретроспективное исследование с включением 92 пациентов с ХИНК IIБ стадии в сочетании с ИБС, которые проходили лечение в период с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2020 г. Отдаленные результаты оценены у 76 (82,6%) больных. В качестве конечной точки оценивали тяжелые сердечно-сосудистые осложнения – ССО (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК).                                                                                                   |
| Результаты          | В отдаленном периоде в 1-й группе имелся 1 (2,7%) летальный исход, связанный с пневмонией. Во 2-й группе умерли 4 (10%) пациента: 1 (2,5%) – в связи с ОНМК, 1 (2,5%) – в связи с прогрессированием онкологического процесса и 2 (5%) – в связи с инфекцией COVID-19. Наблюдались также 2 (5,5%) и 1 (2,5%) случаи острого коронарного синдрома (ОКС) в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p=0,61$ ).                                                                                                                                                  |
| Заключение          | В группе рентгенэндоваскулярного (1-я группа) и комбинированного (2-я группа) вмешательств не было ни одного летального исхода, связанного с инфарктом миокарда, что подтверждает важность выполнения ЧКВ у больных с ХИНК в профилактике возможного развития ОКС в отдаленные сроки наблюдения. Обе тактики лечения больных с ХИНК в сочетании с ИБС демонстрируют высокую безопасность и клиническую эффективность как на госпитальном, так и в отдаленном периодах наблюдения, и могут широко применяться в повседневной клинической практике.       |
| Ключевые слова      | Хроническая ишемия нижних конечностей; ишемическая болезнь сердца; сердечно-сосудистые осложнения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Для цитирования     | Alekyan B.G., Karapetyan N.G., Chupin A.V., <b>Zotikov A.E.</b> , Varava A.B., Knysh Yu.B. et al. Long-Term Results of the Treatment of Patients With Chronic Ischemia of the Lower Limbs in Combination With Ischemic Heart Disease. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(9):37–43. [Russian: Алесян Б.Г., Карапетян Н.Г., Чупин А.В., <b>Зотиков А.Е.</b> , Варава А.Б., Кныш Ю.Б. и др. Отдаленные результаты лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):37–43]. |
| Автор для переписки | Седгарян Марат Амаякович. E-mail: sedgaryan@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Х**роническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) IIБ стадии – стабильное и медленно прогрессирующее заболевание, которое включает развитие мышечного дискомфорта в нижних конечностях и обычно описывается как жжение, боль или тяжесть при ходьбе на расстояние менее 200 м [1]. ХИНК ассоциирована с поражением коронарных артерий почти у 50% пациентов, а с цереброваскулярными заболеваниями – всего у 20% [2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2017) по лечению заболеваний периферических артерий отмечается, что у пациентов с поражениями артерий нижних конечностей (АНК) распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) колеблется от 25 до 72%, в то время как у пациентов с ИБС распространенность атеросклероза АНК варьирует от 7 до 16% [3].

ИБС и ХИНК остаются социально значимыми заболеваниями. В 2018 г. D. Olinic и соавт. [2] опубликовали данные о заболеваниях АНК и показали, что в течение 5 лет у 20% пациентов с ХИНК прогрессирует уменьшение расстояния безболевого ходьбы, и у 1/3 из них впоследствии развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК). В течение 1 года после постановки диагноза КИНК 30% пациентов проводится ампутация нижних конечностей, 20% умирают и только 45% пациентов остаются в живых с обеими нижними конечностями [2, 4, 5]. W. Jones и соавт. [6] отмечают, что у пациентов, которым была выполнена большая ампутация, смертность от всех причин (включая инфаркт миокарда – ИМ и инсульт) спустя 1 год и 3 года составила 48,3 и 70,9% соответственно. Эти данные указывают на необходимость своевре-

менного лечения обоих артериальных бассейнов, с целью уменьшения частоты развития осложнений, а также снижения уровня инвалидизации.

## Цель

Сравнение отдаленных результатов рентгенэндоваскулярного (чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ и ангиопластика со стентированием АНК – 1-я груп-

па пациентов) и комбинированного лечения (ЧКВ и открытая хирургия АНК – 2-я группа) у пациентов с ХИНК в сочетании с ИБС.

## Материал и методы

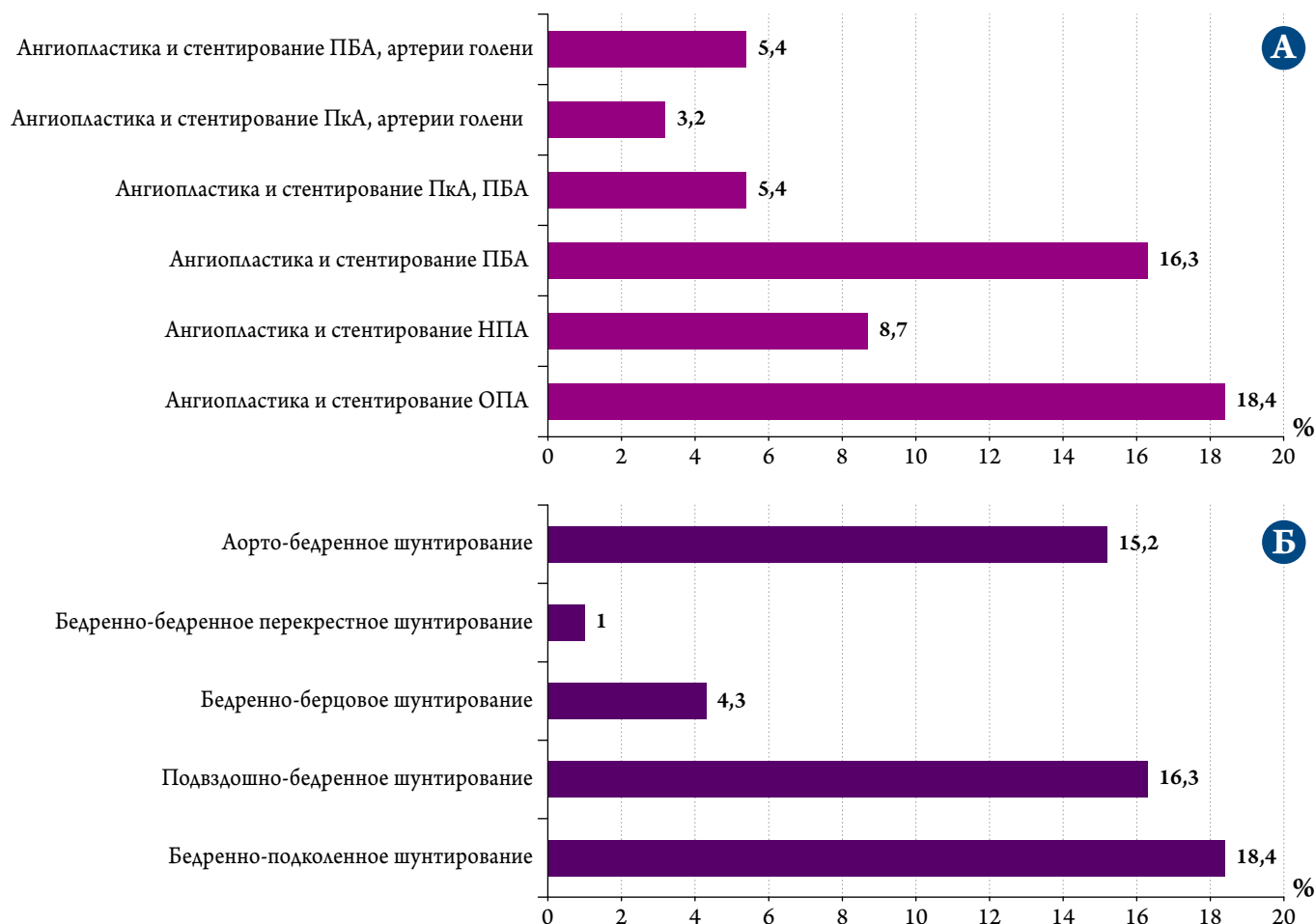
В НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского в период с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2020 г. проходили лечение 92 пациента с ХИНК IIБ стадии в сочетании с ИБС,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХИНК в сочетании с ИБС

| Клиническая характеристика |                   | ЧКВ + ангиопластика АНК (n=46) |       | ЧКВ + открытая хирургия АНК (n=46) |       | p     |
|----------------------------|-------------------|--------------------------------|-------|------------------------------------|-------|-------|
|                            |                   | абс.                           | %     | абс.                               | %     |       |
| Возраст, годы              |                   | 67,02±7,61                     | —     | 64,46±7,70                         | —     | 0,111 |
| Пол                        | мужчины           | 30                             | 65,22 | 40                                 | 86,96 | 0,015 |
|                            | женщины           | 16                             | 34,78 | 6                                  | 13,04 |       |
| ИБС                        | ПИКС              | 13                             | 28,26 | 13                                 | 28,26 | 0,817 |
|                            | II ФК по CCS      | 19                             | 41,3  | 17                                 | 36,95 | 0,801 |
|                            | III ФК по CCS     | 16                             | 34,78 | 20                                 | 43,47 |       |
|                            | безболевого форма | 11                             | 23,91 | 9                                  | 19,57 |       |
| Сахарный диабет            |                   | 14                             | 30,43 | 4                                  | 8,70  | 0,016 |

ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей; АНК – артерии нижних конечностей; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; CCS – Канадское сердечно-сосудистое общество.

Рисунок 1. Количество проведенных операций. Первичные рентгенэндоваскулярные (А) и открытые хирургические операции (Б) на артериях нижних конечностей (n=53)



ОПА – общая подвздошная артерия; НПА – наружная подвздошная артерия; ПБА – поверхностная бедренная артерия; ПКА – подколенная артерия.

у которых была неэффективна оптимальная медикаментозная терапия, направленная на предотвращение прогрессирования атеросклероза, коррекцию факторов риска и увеличение расстояния безболевого ходьбы. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) в 1-й группе составил  $0,60 \pm 0,13$ , во 2-й группе –  $0,54 \pm 0,13$  ( $p=0,021$ ). Ранее была опубликована статья, в которой были представлены госпитальные результаты нашего исследования [7]. В данной статье будет кратко представлена клиническая характеристика пациентов (табл. 1).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0. Выполняли расчет средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В отсутствие признаков нормального распределения данных использовали критерий U Манна–Уитни. Номинальные данные сравнивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Точный критерий Фишера использовали в случае, если ожидаемых наблюдений было менее 5.

У всех 92 пациентов было выполнено 198 операций, в среднем 2,1 операции на 1 больного: на АНК выполнено 53 открытых и 53 рентгенэндоваскулярных операций, на коронарных артериях (рис. 1) – 92 ЧКВ [7].

Реваскуляризацию миокарда выполняли исключительно пациентам с ангиографически значимыми поражениями коронарных артерий (стеноз более 75%). Выбор метода вмешательства на АНК основывали согласно рекомендациям ЕОК по лечению заболеваний периферических артерий от 2017 г. на основании длины поражения. В случаях с поражением бедренно-подколенного сегмента эндоваскулярную тактику выбирали при поражении длиной менее 25 см (класс I, уровень C), а при поражениях аортоподвздошного сегмента – при длине менее 5 см

(класс I, уровень C), в остальных случаях рассматривали открытый хирургический метод вмешательства [3].

Все пациенты, перенесшие ЧКВ, получали двухкомпонентную антиагрегантную терапию (ДААТ); дозировки препаратов и продолжительность приема терапии базировались на основании рекомендаций ЕОК [8]. Пациентам назначали клопидогрел 75 мг и ацетилсалициловую кислоту 100 мг ежедневно на 6 мес с дальнейшей оценкой риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и решением вопроса о продлении ДААТ до 1 года с последующим постоянным приемом ацетилсалициловой кислоты 100 мг.

## Результаты

При выполнении открытых и рентгенэндоваскулярных операций не наблюдалось тяжелых ССО (смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК) [7]. Медиана между сроками госпитализаций составила 133 дня.

В госпитальном периоде всего наблюдалось 2 малых осложнения в 1-й группе. У 1 (2,1%) пациента после ЧКВ отмечались брадикардия и гипотония, в связи с чем он наблюдался в отделении интенсивной терапии, а после стабилизации состояния был переведен в профильное отделение. У второго пациента наблюдалась гематома в месте пункции после ангиопластики АНК [7].

Отдаленные результаты лечения были оценены у 76 (82,6%) из 92 пациентов на основании повторных госпитализаций (34,9%), амбулаторных осмотров (10,8%), анализа анкетных данных и опроса по телефону (54,3%). Длительность периода наблюдения в 1-й группе составила  $34,15 \pm 13,14$  мес (медиана 36,68 [26,52–45,13]; 95% доверительный интервал – ДИ 29,70–38,59), во 2-й груп-

**Таблица 2. Отдаленные результаты лечения больных с ХИНК в сочетании с ИБС (n=76)**

| Осложнение                       | ЧКВ + ангиопластика АНК (n=36) |             | ЧКВ + открытая хирургия АНК (n=40) |             | P        |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------|------------------------------------|-------------|----------|
|                                  | абс.                           | %           | абс.                               | %           |          |
| <b>Смерть:</b>                   | 1                              | 2,7         | 4                                  | 10,0        | 0,61     |
| • осложнения после COVID-19      | 0                              | 0           | 2                                  | 5,0         |          |
| • онкологические заболевания     | 0                              | 0           | 1                                  | 2,5         |          |
| • ОНМК                           | 0                              | 0           | 1                                  | 2,5         |          |
| • пневмония                      | 1                              | 2,7         | 0                                  | 0           |          |
| <b>МАССЕ:</b>                    |                                |             |                                    |             |          |
| • ОКС                            | 2                              | 5,5         | 1                                  | 2,5         | 0,61     |
| • ОНМК                           | 0                              | 0           | 0                                  | 0           | —        |
| <b>MALE:</b>                     |                                |             |                                    |             |          |
| • тромбоз стента/шунта           | 1                              | 2,7         | 2                                  | 5,0         | 0,49     |
| • ампутация                      | 0                              | 0           | 1                                  | 2,5         | —        |
| • повторное вмешательство на АНК | 4                              | 11,1        | 1                                  | 2,5         | 0,13     |
| Повторное ЧКВ                    | 5                              | 13,8        | 3                                  | 7,5         | 0,13     |
| <b>Всего</b>                     | <b>13</b>                      | <b>36,1</b> | <b>12</b>                          | <b>30,0</b> | <b>—</b> |

ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей; АНК – артерии нижних конечностей; МАССЕ – тяжелые сердечно-сосудистые осложнения; MALE – тяжелые осложнения на артериях нижних конечностей; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

пе –  $35,36 \pm 11,53$  мес (медиана 32,20 [26,92–45,72]; 95% ДИ 31,67–39,05;  $p=0,67$ ). В табл. 2 представлены отдаленные результаты лечения больных.

В 1-й группе отмечен 1 (2,7%) летальный исход, вызванный пневмонией, не связанной с COVID-19. Во 2-й группе летальные исходы были у 4 (10%) пациентов: у 1 (2,5%) в связи с ОНМК, у 1 (2,5%) – в связи с прогрессированием онкологического процесса и у 2 (5%) – в связи с COVID-19. Наблюдались также 2 (5,5%) и 1 (2,5%) случаи ОКС в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p=0,61$ ).

Важно отметить, что благодаря реваскуляризации обоих бассейнов в отдаленном периоде наблюдения у 76 больных, у которых анализировались отдаленные результаты, не было ни одного летального исхода по причине острого ИМ. По данным кривых выживаемости Каплана–Майера, не получено достоверных различий ( $p=0,223$ ) между группами, однако во 2-й группе (ЧКВ + открытая хирургия АНК) после 30 мес наблюдения отмечается снижение выживаемости.

## Обсуждение

Вопрос о необходимости реваскуляризации миокарда перед плановой операцией на АНК рассматривается десятилетиями. Однако до сих пор нет единого мнения о целесообразности выполнения реваскуляризации венечных артерий. Крупные зарубежные исследования носят неоднозначный характер и противоречат друг другу.

Ранее Б.Г. Алекином и соавт. [9] было доказано, что у 320 (80,4%) из 398 исследуемых пациентов с поражениями АНК было выявлено поражение как минимум одной коронарной артерии более 50%. Исходя из этих данных продолжился анализ исследований и начато собственное исследование.

В исследовании А. Raghunathan и соавт. [10] ИМ у пациентов с ХИНК ( $n=164$ ) служил основной причиной смерти. Среди пациентов с ХИНК поражение двух и трех артериальных бассейнов наблюдалось у 53 (32,9%) и 48 (29,3%) пациентов соответственно. У 41 (25%) пациента в отдаленном периоде развился острый ИМ [10].

В исследовании CARP, проведенном Е. McFalls и соавт. [11], были рандомизированы 510 пациентов с аневризмами аорты и поражениями АНК. В 1-ю группу вошли пациенты, которым проводилась реваскуляризация коронарных артерий до плановой сосудистой операции ( $n=258$ ), во 2-ю группу – пациенты, которым реваскуляризация не выполнялась ( $n=252$ ). Обращает внимание, что в госпитальном периоде 9 (3,6%) пациентам 2-й группы была выполнена реваскуляризация миокарда по причине нестабильной стенокардии. А в отдаленном периоде 21 (8,3%) пациенту этой группы была выполнена реваскуляризация миокарда. Несмотря на эти данные,

авторы приходят к выводу, что тактика реваскуляризации коронарных артерий до плановой сосудистой операции на нижних конечностях не улучшает краткосрочные или отдаленные клинические результаты. G. Landesberg и соавт. [12], рассуждая об исследовании CARP, считают, что выполнение реваскуляризации всех пораженных коронарных артерий могло предотвратить развитие ИМ и повлиять на долгосрочную выживаемость.

Проблемой для диагностики ИБС у пациентов с ХИНК является невозможность выполнения нагрузочных тестов в связи с выраженными болями в нижних конечностях.

Наше исследование показывает, что в группе эндоваскулярного (1-я группа) и комбинированного (2-я группа) лечения в отдаленные сроки наблюдения не было летальных исходов, обусловленных развитием ИМ. В связи с этим мы считаем, что своевременная диагностика сопутствующей ИБС и реваскуляризация миокарда у больных ХИНК снижают вероятность развития летального ИМ в госпитальном и отдаленном периодах наблюдения.

М. Монасо и соавт. [13] оценивали 208 больных с поражением аорто-подвздошного сегмента и аневризмами аорты со средним и высоким риском развития ССО. Пациенты были распределены в 2 группы. В 1-й группе ( $n=103$ ; 49,5%) пациентам выполнялся стресс-тест, на основании которого затем выполнялась коронарография. Во 2-ю группу были включены 105 (50,4%) пациентов, которым выполнялась только коронарография перед сосудистой операцией. Согласно отдаленным результатам исследования, в 1-й группе наблюдалось 5 (4,8%) больших ССО: ИМ у 4 (3,9%), ОНМК у 1 (1,0%). Во 2-й группе, в которой всем выполнялась коронарография, наблюдалось всего 3 (2,8%) тяжелых ССО: ИМ у 2 (1,9%), ОНМК – у 1 (0,9%;  $p=0,7$ ). Число летальных исходов сердечно-сосудистой патологии в отдаленном периоде в 1-й и 2-й группах составило 12 (11,7%) и 5 (4,8%) соответственно ( $p=0,1$ ). На основании этого авторы пришли к выводу, что выполнение коронарографии и реваскуляризации миокарда положительно влияет на отдаленные исходы. В нашем исследовании также наблюдались 2 (5,5%) ИМ в группе эндоваскулярного и 1 (2,7%) ИМ в группе комбинированного лечения.

Важность диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с заболеванием АНК подчеркивается и в недавно вышедших рекомендациях ЕОК от 2021 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике [14]. У пациентов с заболеваниями АНК удваивается 10-летняя частота развития коронарных осложнений, сердечно-сосудистой смертности и общей летальности. В тече-



# ОССН

Общество Специалистов по  
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения  
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»  
представляет уникальные монографии и пособия.

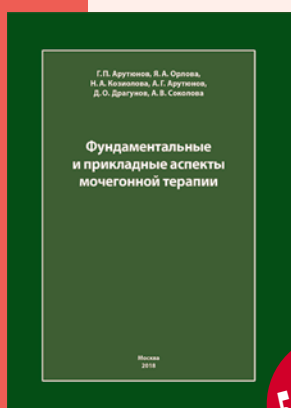


500 руб.\*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

## Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.\*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

## Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.\*

Арутюнов Г.П.

## Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: [anastasia.tarabrina@ossn.ru](mailto:anastasia.tarabrina@ossn.ru)  
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

\* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

ние 5 лет у 20% пациентов с поражением АНК развивается ИМ или инсульт, а летальность составляет 10–15% [14]. Мы предполагаем, что своевременное выполнение ЧКВ у пациентов с ХИНК помогает избежать ИМ в госпитальном периоде и значительно уменьшает развитие ИМ в отдаленном периоде. Так, согласно нашим данным, у 76 больных не отмечено ни одного летального исхода от ИМ.

Изложенное свидетельствует, что в настоящее время отсутствует единое мнение о ведении пациентов с поражениями АНК в сочетании с ИБС, а противоречивые результаты крупных исследований демонстрируют необходимость применения персонализированного подхода и обсуждения каждого пациента на мультидисциплинарном консилиуме.

## Выводы

1. В отдаленном периоде наблюдения больных с хронической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство и реваскуляризацию артерий нижних конечностей, была только 1 (1,3%) смерть, связанная с сердечно-сосудистой патологией (острое нарушение мозгового кровообращения). Острый коронарный синдром возник у 3 (3,9%) пациентов.
2. У пациентов с ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца не было выявлено достоверных различий в результатах рентгенэндоваскулярного и комбинированного методов лечения по таким показателям, как смерть ( $p>0,61$ ), инфаркт

миокарда ( $p>0,61$ ) и инсульт ( $p>0,61$ ), а также осложнения на артериях нижних конечностей ( $p>0,13$ ) в отдаленные сроки после операций.

3. По данным кривых выживаемости Каплана–Майера, не было получено достоверной разницы ( $p=0,223$ ) между 1-й и 2-й группами, однако во 2-й группе (чрескожное коронарное вмешательство + открытая хирургия артерий нижних конечностей) после 30 мес наблюдения отмечается тенденция к снижению выживаемости.
4. Установлено, что в рентгенэндоваскулярной (1-я группа) и комбинированной (2-я группа) группах не было ни одного летального исхода, связанного с инфарктом миокарда, что подтверждает важность выполнения чрескожного коронарного вмешательства у больных с хронической ишемией нижних конечностей в профилактике острого коронарного синдрома в отдаленные сроки наблюдения.
5. Обе тактики лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца показывают высокую безопасность и клиническую эффективность как на госпитальном, так и в отдаленном периодах наблюдения, и могут широко применяться в повседневной клинической практике.

*Финансирования публикации нет.*

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 10.11.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Keswani AN, Beckman JA. The Natural History of Intermittent Claudication. *Endovascular Today*. 2018;18(9):77–9. [Av. at: [https://assets.bmctoday.net/evtoday/pdfs/et0919\\_F2\\_Beckman.pdf](https://assets.bmctoday.net/evtoday/pdfs/et0919_F2_Beckman.pdf)]
2. Olinic D-M, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru D-A, Liew A et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *International Angiology*. 2018;37(4):327–34. DOI: 10.23736/S0392-9590.18.03996-2
3. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
4. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016;51(3):395–403. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. 2007;45(1):S5–67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
6. Jones WS, Patel MR, Dai D, Vemulapalli S, Subherwal S, Stafford J et al. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *American Heart Journal*. 2013;165(5):809–815.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.002
7. Alekyan B.G., Pokrovskiy A.V., Karapetyan N.G., Chupin A.V., Varava A.B., Zotikov A.E. et al. Comparative Characteristics of Postoperative Outcomes of Different Treatment Strategies of Patients With Intermittent Claudication in Combination With Coronary Arteries Disease. *Kardiologiia*. 2022;62(2):28–35. [Russian: Алекян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Чупин А.В., Варава А.Б., Зотиков А.Е. и др. Сравнительная характеристика различных стратегий лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2022;62(2):28–35]. DOI: 10.18087/cardio.2022.2.n1747
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(1):34–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334
9. Alekyan B.G., Pokrovskiy A.V., Karapetyan N.G., Revishvili A.Sh. A multidisciplinary approach in determining of prevalence of coronary artery disease and treatment strategies in patients with pathology of the aorta and peripheral arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):8–16. [Russian: Алекян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Ревিশвили А.Ш. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и страте-

- гии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий. Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):8-16]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-8-16
10. Raghunathan A, Rapp JH, Littooy F, Santilli S, Krupski WC, Ward HB et al. Postoperative outcomes for patients undergoing elective revascularization for critical limb ischemia and intermittent claudication: A subanalysis of the Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) trial. *Journal of Vascular Surgery*. 2006;43(6):1175–82. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.12.069
11. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F et al. Coronary-Artery Revascularization before Elective Major Vascular Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(27):2795–804. DOI: 10.1056/NEJMoa041905
12. Landesberg G, Mosseri M. PRO: Preoperative Coronary Revascularization in High-Risk Patients Undergoing Vascular Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(3):759–63. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181685054
13. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, Pepino P, Giordano A, Pina GB et al. Systematic Strategy of Prophylactic Coronary Angiography Improves Long-Term Outcome After Major Vascular Surgery in Medium - to High-Risk Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(11):989–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.041
14. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484

Бойцов С. А.<sup>1</sup>, Шахнович Р. М.<sup>1</sup>, Терещенко С. Н.<sup>1</sup>,  
Эрлих А. Д.<sup>2</sup>, Кукава Н. Г.<sup>1</sup>, Певзнер Д. В.<sup>1</sup>, Рытова Ю. К.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана» ДЗМ, Москва, Россия

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ P2Y<sub>12</sub>-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА – РЕГИОН–ИМ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Изучить особенности назначения ингибиторов P2Y <sub>12</sub> -рецепторов тромбоцитов пациентам с инфарктом миокарда (ИМ) в реальной клинической практике, выявить возможное несоответствие назначаемой терапии клиническим рекомендациям, оценить приверженность пациентов к терапии на амбулаторном этапе, а также наметить основные направления улучшения качества антитромбоцитарного лечения.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Материал и методы   | РЕГИОН–ИМ – многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. Период наблюдения за пациентами разделен на 3 этапа: во время наблюдения в стационаре, через 6 и 12 мес. после включения в регистр. В индивидуальную регистрационную карту пациента вносилась информация о лекарственной терапии (принимаемой на момент госпитализации, полученной догоспитально, проводимой в стационаре и назначенной при выписке). Данные об антитромбоцитарной терапии через 6 месяцев после включения в исследование были получены посредством телефонных контактов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Результаты          | В исследование было включено 4553 пациента. Двойная антитромбоцитарная терапия после перенесенного ИМ была назначена 94,4% пациентам: 52% был назначен клопидогрел, 42,2% – тикагрелор, 11 пациентам (0,2%) был назначен прасугрел. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) тикагрелор назначался статистически значимо чаще, чем при ИМбпST, 45% и 33% соответственно ( $p < 0,001$ ); пациентам с ИМпST, как и при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), чаще назначали клопидогрел – 50% и 59% соответственно. При ИМ и высоком риске кровотечений согласно критериям ARC-HBR клопидогрел назначался чаще тикагрелора ( $p < 0,001$ ). Тикагрелор значительно чаще назначался пациентам с ИМ и невысоким риском кровотечений, чем пациентам с высоким риском ( $p < 0,001$ ). При ИМпST и невысоком риске кровотечений тикагрелор назначался несколько чаще клопидогрела, 56% и 44% соответственно ( $p < 0,05$ ). При ИМбпST и невысоком риске кровотечений клопидогрел назначался чаще тикагрелора, 53% и 47% соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев после перенесенного ИМ 94% пациентов продолжают принимать один из ингибиторов P2Y <sub>12</sub> . |
| Заключение          | По данным регистра РЕГИОН–ИМ отмечаются высокая частота назначения ингибиторов P2Y <sub>12</sub> пациентам с острым ИМ и высокая приверженность больных к данной терапии через 6 месяцев после ИМ. Несмотря на то, что тикагрелор (самый доступный из мощных ингибиторов P2Y <sub>12</sub> -рецепторов тромбоцитов) последние годы назначается все чаще, есть определенный резерв для увеличения частоты его применения, что особенно актуально при низком риске кровотечений и отсутствии необходимости в приеме антикоагулянтов. Таким образом, можно заметить улучшить прогноз у пациентов ИМ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ключевые слова      | Сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; регистр острого инфаркта миокарда; антитромбоцитарная терапия; двойная антитромбоцитарная терапия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Для цитирования     | Boytssov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., Erlikh A.D., Kukava N.G., Pevsner D.V. et al. Features of antiplatelet therapy with P2Y <sub>12</sub> receptor inhibitors in patients with myocardial infarction according to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction REGION-MI. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(9):44–53. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Кукава Н.Г., Певзнер Д.В. и др. Особенности терапии ингибиторами P2Y <sub>12</sub> -рецепторов тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН–ИМ. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):44–53].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Автор для переписки | Рытова Юлия Константиновна. E-mail: rytova_julia@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) занимают первое место среди причин инвалидности и смертности как в Российской Федерации, так и в большинстве стран. Среди БСК последствия ишемической болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ), вносят наибольший вклад в смертность, в том числе и среди населения трудоспособного возраста. Основная причина развития ИМ – дестабилизация атеросклеротической бляшки (АСБ) с нарушением целостности ее покрышки (разрыв, эрозия) и формированием на ее поверхности тромба, перекрывающего частично или полностью просвет коронарной артерии [1]. В коронарных артериях пациентов с ИМ нередко находят несколько АСБ с поврежденной покрышкой, поэтому локальные воздействия в области инфаркт-связанной АСБ необходимо сочетать с системной терапией, направленной на снижение вероятности повреждения других АСБ и их тромбоза [1]. В связи с особенностями коронарных артерий, связанными с их небольшим диаметром, высокой скоростью кровотока и другими факторами, основное значение в формировании внутрикоронарного тромба имеет агрегация тромбоцитов [2]. Поэтому основным компонентом лечения и вторичной профилактики у пациентов после ИМ является антитромбоцитарная терапия. Современные подходы к лечению, регламентированные клиническими рекомендациями [3–6], заключаются в том, чтобы при любом типе ИМ, при любой стратегии реперфузии или консервативном лечении в ранние сроки следует назначать наиболее эффективную антитромбоцитарную терапию, стандартом которой является сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. Преимущество, согласно клиническим рекомендациям, имеют более мощные препараты – тикагрелор и прасугрел.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы на основании данных Российского регистра РЕГИОН-ИМ проанализировать особенности назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов пациентам с ИМ в реальной клинической практике, выявить возможное несоответствие назначаемой терапии клиническим рекомендациям, оценить приверженность пациентов к терапии на амбулаторном этапе, а также наметить основные направления улучшения качества антитромботического лечения пациентов с ИМ.

## Материал и методы

РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСтр Острого иНфаркта миокарда – многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. В регистре РЕГИОН-ИМ принимают участие 56 стационаров, входящих в инфарктную сеть в Центральном, Уральском, Сибир-

ском, Дальневосточном и Северо-Западном федеральных округах (всего 39 субъектов Российской Федерации). Включение пациентов в регистр началось в 2020 г. и будет продолжаться 24 месяца. В регистр включают все пациенты, госпитализированные в стационары с 1-го по 10-е число каждого месяца с установленным диагнозом острый ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на основании критериев Четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов 2018 г. Включение пациентов в исследование проводится после подписи пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и согласия на обработку персональных данных. Характер исследования исключительно наблюдательный. Протокол и информированное согласие одобрены Этическим комитетом НМИЦК им. Е. И. Чазова. Исследование ведется на платформе CRM «Quinta». В индивидуальную регистрационную карту вносятся: демографические характеристики; клиничко-anamnestические данные; сведения о настоящем случае ИМ; данные лабораторных и инструментальных методов исследования, коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ); сведения о тромболитической терапии (ТЛТ); лекарственная терапия (принимаемая пациентом на момент госпитализации, полученная на этапе догоспитальной помощи, проводимая в стационаре); клинические исходы в период стационарного лечения. Период наблюдения за пациентами разделен на 3 этапа: наблюдение во время пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес. после включения в регистр.

Регистр был создан с целью получения данных об особенностях диагностики и лечения пациентов с острым ИМ в Российских стационарах, результатах лечения, краткосрочных и отдаленных исходах (через 6 и 12 мес. после установления диагноза ИМ) [7].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics ver. 24. Все полученные анамnestические, клинические, лабораторные данные были обработаны методом вариационной статистики. Для количественных параметров определяли среднее значение (M), минимального (min) и максимального (max) значений. Для качественных данных определяли частоту встречаемости признака или события. Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Клиничко-демографическая характеристика пациентов

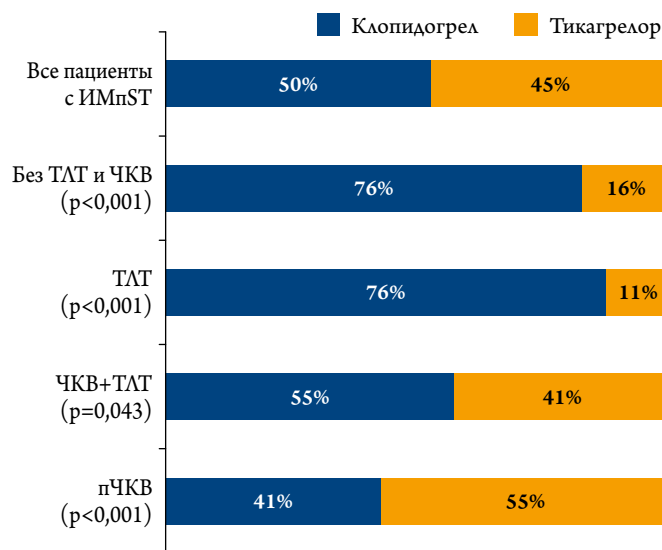
За период с 01.11.2020 г. по 30.04.2022 г. в регистр было включено 4 553 пациента. Клиничко-демографическая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=4 553)

| Показатель                                                                                 | Значение   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Средний возраст всех пациентов, годы (min–max)                                             | 63 (25–96) |
| Возраст >75 лет, %                                                                         | 13,6       |
| Мужчины, %                                                                                 | 70,1       |
| Средний возраст мужчин, годы (min–max)                                                     | 60 (26–96) |
| Средний возраст женщин, годы (min–max)                                                     | 69 (25–92) |
| Курящие пациенты, %                                                                        | 38,7       |
| ИИ/ТИА в анамнезе, %                                                                       | 7,1        |
| Пациенты с артериальной гипертензией, %                                                    | 83,1       |
| Пациенты с ХСН, %                                                                          | 22,9       |
| ФП в анамнезе, %                                                                           | 9,2        |
| СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , %                                                     | 26,1       |
| Пациенты со стенокардией, %                                                                | 32,4       |
| ЧКВ/КШ в анамнезе, %                                                                       | 9,8        |
| Пациенты без предшествующего ИМ в анамнезе, %                                              | 83,5       |
| Пациенты с повторным ИМ, %                                                                 | 16,5       |
| ИМпСТ, %                                                                                   | 73,1       |
| Высокий риск кровотечения согласно ARC-HBR, %                                              | 28,3       |
| Невысокий риск кровотечения согласно ARC-HBR, %                                            | 71,7       |
| Умеренный/высокий/очень высокий риск кровотечений по шкале CRUSADE у пациентов с ИМбпСТ, % | 57         |
| Очень низкий/низкий риск кровотечений по шкале CRUSADE у пациентов с ИМбпСТ, %             | 43         |

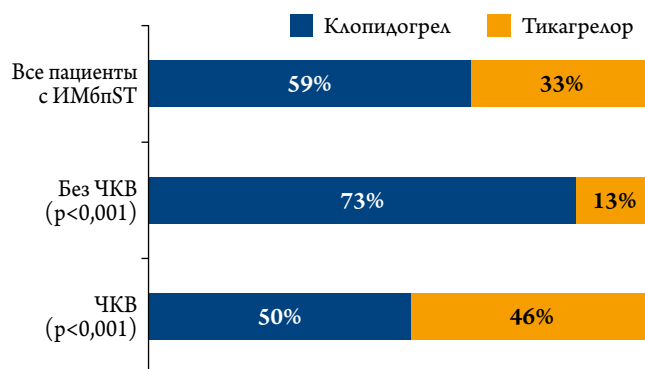
ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИИ – ишемический инсульт; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; КШ – коронарное шунтирование; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФП – фибрилляция предсердий.

Рисунок 1. Частота назначения ингибиторов P2Y12 при ИМпСТ



ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство, ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 2. Частота назначения ингибиторов P2Y12 при ИМбпСТ



ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2. Различия в частоте назначения клопидогрела и тикагрелора в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний

| Клопидогрел, %                     |                                    |        | Тикагрелор, %                      |                                    |        |
|------------------------------------|------------------------------------|--------|------------------------------------|------------------------------------|--------|
| >75 лет                            | <75 лет                            | P      | >75 лет                            | <75 лет                            | P      |
| 74,2                               | 48,5                               | <0,001 | 19,7                               | 45,8                               | <0,001 |
| ИИ/ТИА в анамнезе                  | Нет ИИ/ТИА в анамнезе              |        | ИИ/ТИА в анамнезе                  | Нет ИИ/ТИА в анамнезе              |        |
| 67,3                               | 50,6                               | <0,05  | 25,5                               | 43,7                               | <0,001 |
| Гемоглобин >10 г/дл                | Гемоглобин <10 г/дл                |        | Гемоглобин >10 г/дл                | Гемоглобин <10 г/дл                |        |
| 51,1                               | 72,3                               | <0,001 | 43,3                               | 20,5                               | <0,001 |
| ФП в анамнезе, %                   | Нет ФП в анамнезе                  |        | ФП в анамнезе, %                   | Нет ФП в анамнезе                  |        |
| 85,3                               | 48,6                               | <0,001 | 4,5                                | 46,1                               | <0,001 |
| СКФ                                | СКФ                                |        | СКФ                                | СКФ                                |        |
| <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % | ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % |        | <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % | ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , % |        |
| 59,0                               | 48,7                               | <0,001 | 34,3                               | 46,1                               | <0,001 |

ИИ – ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

### Частота назначения ингибиторов P2Y12

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) (АСК + один из ингибиторов P2Y12) после перенесенного ИМ при выписке была назначена 94,4% пациентам, включенным в исследование. Из них 52% больных был назначен клопидогрел, 42,2% – тикагрелор, лишь 11 (0,2%) пациентам при выписке был назначен прасугрел (10 из них были госпитализированы с ИМпСТ).

Различия в частоте назначения клопидогрела и тикагрелора в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний и состояний представлены в таблице 2. Статистически значимо чаще назначался тикагрелор пациентам моложе 75 лет, без фибрилляции предсердий (ФП) и нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, с уровнем гемоглобина  $>10\text{г/дл}$ , с сохранной функцией почек.

При ИМпСТ тикагрелор назначался достоверно чаще, чем при ИМбпСТ, 45% и 33% соответственно ( $p<0,001$ ); пациентам с ИМпСТ, как и при ИМбпСТ, чаще назначали клопидогрел – 50% и 59% соответственно (рис. 1, рис. 2).

Проведен анализ назначения ингибиторов P2Y12 в зависимости от стратегии лечения ИМ. Пациенты с ИМпСТ

были разделены на 4 группы. Больным, которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), достоверно чаще назначался тикагрелор – 55% ( $p<0,001$ ), 9 пациентам был назначен прасугрел. При фармакоинвазивной стратегии лечения ИМпСТ доля тикагрелора составила 41%. При проведении ТЛТ или консервативной терапии значительно чаще назначался клопидогрел (рис. 1). При проведении ЧКВ пациентам с ИМбпСТ частота назначения клопидогрела и тикагрелора была примерно одинаковой, 1 пациенту был назначен прасугрел. При консервативном лечении ИМбпСТ в основном назначался клопидогрел (73%) (рис. 2).

Назначение ингибиторов P2Y12 в зависимости от необходимости длительного приема антикоагулянтов (АК) представлено на рисунке 3. Пациентам, нуждающимся в длительном приеме АК, прасугрел не назначался, в подавляющем большинстве случаев назначался клопидогрел (89%), тикагрелор был назначен в 7% случаев.

При анализе частоты назначения ингибиторов P2Y12 в зависимости от варианта стационара было выявлено, что частота назначения клопидогрела была одинаковой в первичных сосудистых отделениях (ПСО) и региональ-

Рисунок 3. Назначение ингибиторов P2Y12 пациентам с ИМ в зависимости от необходимости длительного приема антикоагулянтов

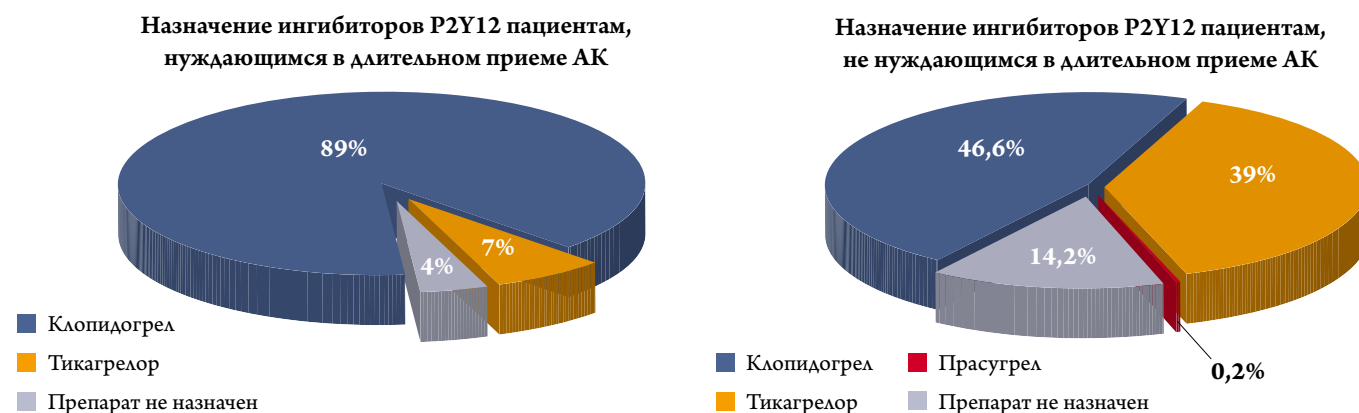


Рисунок 4. Назначение ингибиторов P2Y12 в зависимости от риска кровотечений согласно критериям ARC-HBR у пациентов с ИМпСТ



**Рисунок 5. Назначение ингибиторов P2Y<sub>12</sub> в зависимости от риска кровотечений согласно критериям ARC-HBR у пациентов с ИМбпСТ**



ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

**Рисунок 6. Назначение ингибиторов P2Y<sub>12</sub> пациентам с ИМбпСТ в зависимости от риска кровотечений по шкале CRUSADE**



ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

ных сосудистых центрах (РЦЦ) и составила 52%. Тикагрелор несколько чаще назначался в РЦЦ, чем в ПСО – 43% и 39% соответственно. Прасутрел был назначен 11 пациентам, госпитализированным в РЦЦ. В ПСО прасутрел не назначался.

Данные анализа частоты назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub> в зависимости от риска кровотечений согласно критериям Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) представлены на рисунках 4 и 5. Среди всех пациентов, включенных в исследование, высокий риск кровотечений согласно критериям ARC-HBR был у 28,3%, невысокий – у 71,7%. При ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST и при высоком риске кровотечений клопидогрел назначался значительно чаще тикагрелора ( $p < 0,001$ ). Тикагрелор достоверно чаще назначался пациентам с ИМ и невысоким риском кровотечений согласно критериям ARC-HBR, чем пациентам с высоким риском ( $p < 0,001$ ). При ИМпСТ и невысоком риске кровотечений тикагрелор назначался несколько чаще клопидогрела – 56% и 44% соответственно ( $p < 0,05$ ). 9 пациентам с ИМпСТ и невысоким риском кровотечений был назначен прасутрел. При ИМбпСТ и невысоком

риске кровотечений тикагрелор назначался реже при выписке по сравнению с клопидогрелом (47%), 1 пациенту был назначен прасутрел.

Среди пациентов с ИМбпСТ 57% имели умеренный, высокий и очень высокий риск кровотечений по шкале CRUSADE (рис. 6). В данной группе чаще назначался клопидогрел – 65%. В группе очень низкого и низкого риска тикагрелор назначался чаще, чем в группе умеренного, высокого и очень высокого риска ( $p < 0,05$ ), тем не менее при очень низком и низком риске кровотечений также больше пациентов получали клопидогрел по сравнению с тикагрелором, 50% и 43% соответственно. Одному пациенту с ИМбпСТ и низким риском кровотечений по шкале CRUSADE был назначен прасутрел.

### Приверженность к антиагрегантной терапии и смена ингибиторов P2Y<sub>12</sub>

Никому из пациентов, включенных в исследование, в ходе госпитализации не была проведена эскалация (смена клопидогрела на тикагрелор или прасутрел) или деэскалация (смена тикагрелора или прасутрела на клопидогрел) антитромбоцитарной терапии.



битор P2Y<sub>12</sub> клопидогрел, добавленный к АСК у пациентов с ОКСбпСТ, показал преимущество перед моно-терапией АСК в отношении предотвращения неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть + ИМ + инсульт) [10, 11]. С этого времени ДАТТ в виде комбинации АСК и ингибитора P2Y<sub>12</sub> стала обязательным компонентом лечения ИМ.

В настоящее время в Российской Федерации, помимо клопидогрела, зарегистрировано еще два препарата из группы ингибиторов P2Y<sub>12</sub> – тикагрелор и прасутгрел, эффективность которых в лечении пациентов с ИМ была продемонстрирована в ряде исследований.

В исследовании PLATO проводилось сравнение эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ИМ. В исследование включались пациенты с ИМпСТ и ОКСбпСТ, которым проводилось как инвазивное лечение, так и консервативная терапия в группе ОКСбпСТ. Тикагрелор показал свое превосходство по сравнению с клопидогрелом при всех вариантах ОКС и всех вариантах лечения. Частота достижения первичной конечной точки (ПКТ) (смерть от всех причин + ИМ + ишемический инсульт (ИИ)) через год от начала исследования составила 9,8% в группе тикагрелора и 11,7% в группе клопидогрела (отношение рисков (ОР) 0,84,  $p < 0,001$ ) [12]. В исследовании TREAT было показано, что назначение тикагрелора вскоре после проведения тромболитической терапии не сопровождается увеличением риска кровотечений по сравнению с клопидогрелом [13]. Большая эффективность прасутгрела по сравнению с клопидогрелом при инвазивной стратегии у больных с ОКС была продемонстрирована в исследовании TRITON-TIMI 38. Включались пациенты с ИМпСТ и ИМбпСТ, которым проводилось ЧКВ. Кардиальные осложнения развивались у 12,1% пациентов, получавших клопидогрел, и у 9,9%, получавших прасутгрел (ОР 0,81,  $p < 0,001$ ). Частота крупных кровотечений была выше на фоне терапии тикагрелором и прасутгрелом, но общая клиническая польза с учетом ишемических событий и кровотечений была выше по сравнению с клопидогрелом [14].

Результаты вышеуказанных исследований нашли отражение в современных клинических рекомендациях, согласно которым при отсутствии противопоказаний прасутгрел (при инвазивной стратегии) и тикагрелор (как при первичном ЧКВ, так и при консервативной тактике) являются препаратами выбора при лечении ИМ, как лекарственные средства с наиболее мощным антиагрегационным эффектом (класс и уровень рекомендаций IA при ИМпСТ и IB при ИМбпСТ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и УУР А, УДД 2, согласно рекомендациям Российского общества кардиологов, при ИМпСТ и при ИМбпСТ) [3–6]. С появлением тикагрелора и пра-

сугрела клопидогрел стал препаратом второй линии, тем не менее он не потерял актуальность. Основные кандидаты на лечение клопидогрелом – пациенты, нуждающиеся в длительном приеме антикоагулянтов и те, у кого невозможно лечение тикагрелором или прасутгрелом (высокий риск кровотечений, наличие противопоказаний, побочные эффекты на фоне приема препаратов) [3, 4]. Клопидогрел также является единственным ингибитором P2Y<sub>12</sub>, который рекомендован пациентам с ИМпСТ до начала и во время проведения ТЛТ [4].

### **Частота назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub>**

При выписке один из ингибиторов P2Y<sub>12</sub> был назначен 94,4% пациентов, включенных в регистр. Большая часть пациентов получала клопидогрел – 52%, 42,2% был назначен тикагрелор, лишь 11 пациентам был назначен прасутгрел.

По данным Австрийского регистра ОКС общая частота назначения клопидогрела была значительно ниже, чем в нашем исследовании – всего 27,2%, большему числу пациентов (36,8%) был назначен тикагрелор, 32,2% – прасутгрел [15].

В нашем регистре частота назначения клопидогрела и тикагрелора при ИМпСТ была почти одинаковой, 50% и 45% соответственно, 10 пациентам был назначен прасутгрел. По данным Российского регистра РЕКОРД-3 (период с марта по апрель 2015), частота применения тикагрелора при ИМпСТ была значительно ниже, чем в нашем исследовании, и составила всего 18% [16]. В тот период прасутгрел в РФ не использовали. Мы видим явную тенденцию к увеличению частоты назначения тикагрелора. Этому, очевидно, способствовало включение препарата в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. В РФ реализуется Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». В рамках этой программы 5 группам пациентов с БСК, в том числе после перенесенного ИМ, предусмотрено льготное обеспечение 23 наименованиями лекарственных препаратов, в этом перечне присутствует клопидогрел и тикагрелор. В настоящее время пациенты могут получать эти лекарства бесплатно в течение двух лет после развития ИМ. Прасутгрел, являясь довольно дорогим препаратом, в этот список не входит, что в значительной степени объясняет такую низкую частоту его назначения. Сходные с нашими данными были получены в регистре Chest Pain-Myocardial Infarction, проведенном в США, в котором частота назначения клопидогрела и тикагрелора составила 42,6% и 44% соответственно. Прасутгрел в Американском регистре был назначен большему числу пациентов по сравнению с данными нашего регистра: 13,5% и 0,3% соответственно [17]. В регистре ИМ, проведенном в Дании, ча-

стота назначения клопидогрела пациентам с ИМпST была значительно ниже, чем в нашем исследовании и составила 24,3%, доли тикагрелора и прасугрела были, напротив, больше – 38,6% и 37,1% соответственно [18].

Аналогичные нашим данные были получены в Польском регистре PL-ACS. У пациентов с ИМпST частота назначения клопидогрела и тикагрелора была также примерно одинаковой – 42,8% и 43,2%. При ИМбпST в регистре PL-ACS значительно чаще назначался клопидогрел – 55,6% пациентов, в нашем исследовании клопидогрел был назначен при выписке 59% пациентов с ИМбпST [19]. Большинству (47,1%) пациентов при ИМбпST был назначен клопидогрел и в регистре EYESHOT, проведенном в Италии. При ИМпST в данном исследовании клопидогрел и тикагрелор назначали примерно в равных долях: клопидогрел – 34,9%, тикагрелор – 34,6%, прасугрел – 25,5%. В регистре EYESHOT так же, как и в нашем регистре, при консервативном лечении ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST основной части больных при выписке назначался клопидогрел, несмотря на доказанную большую эффективность тикагрелора при консервативной стратегии лечения пациентов с ИМбпST [20].

В Шведском регистре SWEDENHEART ингибиторы P2Y12 при выписке были назначены 97% пациентам с ИМ. Один из наиболее мощных ингибиторов P2Y12 тикагрелор был назначен более 80% пациентов как с ИМпST, так и с ИМбпST [21].

В регистре РЕГИОН–ИМ большинству пациентов с наличием показаний к длительному приему АК, в том числе пациентам с ФП при выписке назначался клопидогрел. Тикагрелор был назначен 7% и 4,5% соответственно, что допустимо в отдельных случаях при условии высокого риска ишемических событий и низкого риска геморрагических осложнений.

Согласно полученным нами данным в РФ пожилым пациентам неоправданно редко назначается тикагрелор (в группе старше 75 лет тикагрелор был назначен всего 19,6%). Безопасность тикагрелора у пациентов старшего возраста была продемонстрирована в субанализе исследования PLATO [22]. В старшей возрастной группе, как и во всей когорте пациентов, тикагрелор превосходил клопидогрел по эффективности. Среди пациентов  $\geq 75$  лет неожиданно нивелировалась разница по частоте кровотечений между тикагрелором и клопидогрелом. Таким образом, пожилой возраст сам по себе не должен являться причиной деэскалации ДАТТ.

То же самое можно сказать о низкой частоте назначения тикагрелора при снижении уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (34,3%). В субанализе исследования PLATO [23] было доказано, что тикагрелор не только безопасен у пациентов с хронической

болезнью почек (в данной группе не отмечалось статистически значимого увеличения частоты кровотечений в сравнении с клопидогрелом), но даже более эффективен, чем у пациентов с сохранной функцией почек.

При анализе частоты назначения ингибиторов P2Y12 в зависимости от варианта стационара статистически значимой разницы получено не было, в ПСО назначаются современные высокоэффективные антиагрегантные препараты с такой же частотой, как и в РСЦ.

По данным Австрийского регистра [15] среди пациентов, которым при выписке был назначен клопидогрел, 55,2% не имели абсолютных противопоказаний к назначению более мощного ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов. В нашем регистре тикагрелор статистически значимо чаще назначался пациентам с ИМ и невысоким риском кровотечений согласно критериям ARC-HBR, чем у пациентов с высоким риском кровотечений. Однако даже в группе с низким риском кровотечений обращает на себя внимание высокая частота назначения клопидогрела (44% при ИМпST и 53% при ИМбпST). Таким образом, сохраняется большой резерв для увеличения частоты назначения более мощных и эффективных ингибиторов P2Y12 – тикагрелора и прасугрела.

По-видимому, такая высокая частота назначения клопидогрела обусловлена чрезмерной настороженностью врачей в отношении риска кровотечений, а также экономическими факторами, поскольку клопидогрел представлен большим количеством дешевых дженерических аналогов.

Приверженность пациентов к антитромботической терапии через 6 месяцев после ИМ и включения в регистр РЕГИОН–ИМ можно считать высокой – 94% пациентов продолжают принимать один из ингибиторов P2Y12. В нашем исследовании 92% пациентов из тех, кому был назначен клопидогрел, и 89,5% из тех, кому был назначен тикагрелор, продолжают прием вышеуказанных препаратов. Приверженность к терапии клопидогрелом и тикагрелором оказалась выше, чем в регистре РЕКОРД-3. По данным регистра РЕКОРД-3, через 6 месяцев после ИМ 29% пациентов перестали принимать клопидогрел и 33% пациентов перестали принимать тикагрелор [24]. Можно говорить о том, что ситуация с терапией антиагрегантами в РФ в последние годы значительно улучшилась. Высокую приверженность к терапии можно объяснить хорошим профилем безопасности препаратов, доступностью и высокой мотивацией пациентов к приему антиагрегантов.

## Заключение

По данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ, отмечается высокая частота назначения ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоци-

тов пациентам с острым ИМ и высокая приверженность к данной терапии через 6 месяцев после ИМ. Несмотря на то, что тикагрелор (самый доступный из мощных ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов) последние годы назначается все чаще, есть определенный резерв для увеличения частоты его назначения, что особенно актуально при низком риске кровотечений и отсутствии необходимости в приеме антикоагулянтов. Таким образом, можно значимо улучшить прогноз у пациентов с ИМ.

### Ограничения исследования

В регистре принимают участие только стационары, входящие в инфарктную сеть, что исключает анализ случаев острого ИМ в непрофильных стационарах; в настоящее время не все регионы Российской Федерации принимают участие в программе регистра; в ходе наблюдения некоторая часть пациентов была потеряна для контак-

та; сбор данных ведется путем телефонных контактов, а не визита к врачу, что может приводить к искажению получаемой информации.

### Благодарности

Благодарим компанию Астон Консалтинг за техническую организацию и ведение регистра «РЕГИОН-ИМ», и отдельно Дмитриеву Наталию Юрьевну за статистическую и аналитическую подготовку данных.

Авторы выражают благодарность компаниям Амджен, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Новартис, Аспен, Санофи, Эббот, Акрихин, Евросервис, Р-ФАРМ за поддержку регистра «РЕГИОН-ИМ».

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.08.2022

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shahnovich R.M. The efficacy and safety of ticagrelor in treatment of acute coronary syndrome. *Emergency Cardiology*. 2016;3:39–50. [Russian: Шахнович Р.М. Эффективность и безопасность тикагрелора у больных с острым коронарным синдромом. Неотложная кардиология. 2016;3:39–50]
- Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914–8. DOI: 10.1038/nature06797
- Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):149–202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
- Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251–310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Tereschenko S.N., Kukava N.G., Rytova Yu.K. et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41–51. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(6):41–51]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1595
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505
- Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365–72. DOI: 10.1161/01.CIR.104.3.365
- Erlikh A.D. Place of ticagrelor in the new recommendations for the management of patients with acute coronary syndrome. *Atherothrombosis*. 2015;2:58–65. [Russian: Эрлих А.Д. Место тикагрелора в новых рекомендациях по лечению пациентов с острым коронарным синдромом. Атеротромбоз. 2015;2:58–65]
- Yusuf S, Fox KA, Tognoni G, Mehta SR. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746
- Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *European Heart Journal*. 2014;35(31):2083–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu160
- Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, Jiang L, Goodman SG, Nicholls SJ et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2018;3(5):391–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0612
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001–15. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482
- Tscharre M, Egger F, Machata M, Rohla M, Michael N, Neumayr M et al. Contemporary use of P2Y<sub>12</sub>-inhibitors in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in Austria: A prospective, multi-centre registry. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0179349. DOI: 10.1371/journal.pone.0179349
- Barbarash O.L., Kashtalov V.V., Kochergina A.M., Leonova V.O., Erlikh A.D. Management of patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome in interventional cardiology units: RECORD-3 registry data. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016;1(3):6–13.

- [Russian: Барбараш О.А., Кашгалап В.В., Кочергина А.М., Леонова В.О., Эрлих А.Д. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в инвазивных стационарах. Результаты регистрового исследования РЕКОРД-3. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016;1(3):6-13]. DOI: 10.23946/2500-0764-2016-1-3-6-13
17. Faridi KF, Garratt KN, Kennedy KF, Maddox TM, Secemsky EA, Butala NM et al. Physician and Hospital Utilization of P2Y12 Inhibitors in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction in the United States: A Study From the National Cardiovascular Data Registry’s Research to Practice Initiative. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13(3):e006275. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006275
  18. Jacobsen MR, Engstrøm T, Torp-Pedersen C, Gislason G, Glinge C, Butt JH et al. Clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor for all-comers with ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2021;342:15–22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.07.047
  19. Tubek S, Kulickowski W, Gąsior M, Gierlotka M, Kubica J, Budaj A et al. Antiplatelets in acute coronary syndrome in Poland – from guidelines to clinical practice. *Advances in Interventional Cardiology*. 2021;17(2):141–54. DOI: 10.5114/aic.2021.107492
  20. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
  21. SWEDHEART. Annual report 2021. Av. at: <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/1-swedeheart-annual-report-2021-english/viewdocument/3384>. 2022.
  22. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes: A Substudy From the Prospective Randomized PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(5):680–8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395
  23. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function: Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2010;122(11):1056–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796
  24. Erlikh A.D. Six-month outcomes in patients with acute coronary syndrome included in the Russian register RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):8–14. [Russian: Эрлих А.Д. Шести-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в Российский регистр РЕКОРД-3. Российский кардиологический журнал. 2017;22(11):8-14]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-8-14

Fatih Kahraman<sup>1</sup>, Ahmet Seyda Yılmaz<sup>2</sup>, Mevlüt Demir<sup>3</sup>, Fatih Beşiroğlu<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Clinic, Kutahya Evliya Celebi Research and Training Hospital, Kutahya, Turkey

<sup>2</sup> Recep Tayyip Erdogan University, Department of Cardiology, Rize, Turkey

<sup>3</sup> Kutahya Health Sciences University, Department of Cardiology, Kutahya, Turkey

<sup>4</sup> Cardiology Clinic, Yalova State Hospital, Yalova, Turkey

## APACHE II SCORE PREDICTS IN-HOSPITAL MORTALITY MORE ACCURATELY THAN INFLAMMATORY INDICES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Aim</i>                  | This study evaluated the prognostic ability of the APACHE II score and compared it with inflammatory indices in patients with acute coronary syndrome (ACS).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Material and Methods</i> | A total of 525 patients with ACS were retrospectively enrolled in the study. APACHE II scores were calculated and C-reactive protein (CRP), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and systemic immune-inflammatory index (SII) were recorded. The APACHE II score was compared with inflammatory indices for predicting in-hospital mortality.                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Results</i>              | Univariate logistic regression (LR) analysis showed that CRP, SII, NLR, ejection fraction, chronic kidney disease, gender, and APACHE II score were significant predictors of mortality. In multiple LR analysis, the APACHE II score was found to be a solitary, significant predictor of in-hospital mortality (OR: 1.201, 95% CI: 1.122–1.285; $p < 0.001$ ). In the Receiver Operating Characteristics curve, using a cut-off point of 16.5, the APACHE II score predicted in-hospital mortality with 70.4% sensitivity and 92.9% specificity. |
| <i>Conclusion</i>           | The APACHE II score may be used as a predictor of in-hospital mortality better than inflammatory markers in ACS patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Keywords</i>             | APACHE II; systemic immune-inflammatory index; acute coronary syndrome; C-reactive protein; neutrophil-lymphocyte ratio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>For citations</i>        | Fatih Kahraman, Ahmet Seyda Yılmaz, Mevlüt Demir, Fatih Beşiroğlu. APACHE II score predicts in-hospital mortality more accurately than inflammatory indices in patients with acute coronary syndrome. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(9):54–59. [Russian: Фатих Кахраман, Ахмет Сейда Ылмаз, Мевлют Демир, Фатих Бешироглу. Шкала АПАЧЕ II точнее прогнозирует госпитальную летальность, чем показатели воспаления, у пациентов с острым коронарным синдромом. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):54–59].                                               |
| <i>Corresponding Author</i> | Fatih Kahraman, Email: drfkahraman@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

### Introduction

Coronary artery disease (CAD), of which acute coronary syndrome (ACS) is a frequent complication, is the most common cause of morbidity and mortality worldwide. Most cases of ACS, an umbrella term encompassing ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), and unstable angina pectoris, are mostly caused by the erosion or rupture of an atherosclerotic plaque [1]. The inflammatory process plays a pivotal role in the pathogenesis of various stages of atherosclerosis, including plaque instability and rupture that results in ACS [2]. Many studies have shown that peripheral blood cells, such as platelets, neutrophils, and lymphocytes, and C-reactive protein (CRP) can be used as indicators of systemic inflammation [3]. Subsequently, the platelet/lymphocyte, the lymphocyte/monocyte, and the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) ratios and CRP have been evaluated and found to be associated with both stable CAD and ACS [4–6]. In addition to these

parameters, the systemic immune-inflammatory index (SII) has been developed recently, based on platelet counts and the NLR ( $SII = \text{platelets count} \times \text{neutrophil/lymphocyte ratio}$ ) [7]. A high SII, which shows the inflammatory and immune status of patients simultaneously, was reported to be associated with poor outcomes in cancer and chronic heart failure (HF) patients. Furthermore, it more accurately predicted major cardiovascular events than did traditional risk factors in CAD patients after coronary intervention [8, 9].

APACHE (Acute Physiologic Score and Chronic Health Evaluation) II is one of the most widely used and accepted mortality scoring systems, and it has been tested in many different patient populations admitted to intensive care units (ICU) [10]. It is derived from 12 physiological variables plus age and chronic health status of patients. Major trials that established the utility of the APACHE II score mostly excluded coronary care patients, but some small studies tested its ability to predict in-hospital mortality of coronary patients, especially those with ACS [11, 12]. In those studies

the APACHE II score showed good performance in assessing the short-term prognosis of patients with ACS.

In the present study, we aimed to compare the in-hospital mortality predictive ability of the APACHE II score with inflammatory indices of ACS patients.

## Material and Methods

### Study Design and Patient Population

In this retrospective, cross-sectional study, 624 patients with all data available who were admitted to the coronary care unit (CCU) of a tertiary hospital during the period July 1, 2020 – December 31, 2020 were included. After the first evaluation, 99 patients were excluded from the study due to hospitalization for indications other than ACS, e.g., decompensated heart failure, acute pulmonary edema, arrhythmias, or other causes like pericarditis, myocarditis, cardiogenic shock, or for prior history of ischemic stroke (Figure 1). Apart from the 624 patients for whom complete data were available, we had excluded at the onset 4 patients with ACS due to lack of data. A total of 525 patients with ACS were included for further analysis. Demographic characteristics, laboratory findings, and clinical status of the patients were recorded. Diagnosis of ACS was based on the definitions of STEMI and NSTEMI according to previously published European Society of Cardiology guidelines [13, 14]. All patients were treated according to current guidelines. Primary percutaneous coronary intervention (PCI) was performed immediately for STEMI patients. Patients with NSTEMI were treated either with PCI within 24 hrs or with a noninvasive, medical approach at the physician's discretion. All patients were followed up in the CCU by well-trained staff and interventional cardiologists. The patients were divided into two groups according to their vital status, i.e., survivors or non-survivors, at hospital discharge. The study was performed ac-

cording to the principles stated in the Declaration of Helsinki, and it was approved by the local ethics committee.

### Biochemical and Hematological Parameters

Blood tests were taken from all patients on admission to the CCU. Biochemical profiles were determined using standard methods. Hemogram variables were measured in blood samples collected in dipotassium EDTA tubes. An automatic blood counter (Beckman-Coulter Co, Miami, FL, USA) was used for whole blood counts. CRP and NLR values were recorded, and the SII was calculated.

### APACHE II Score

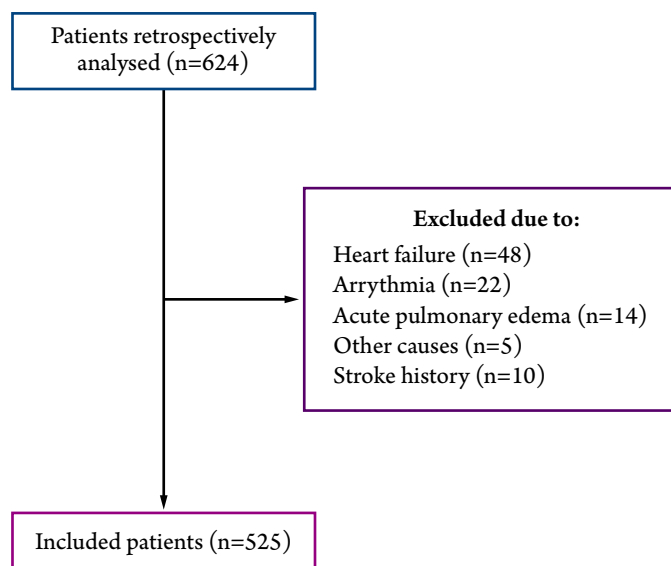
The APACHE II score, which quantifies the degree of abnormality of physiologic variables, was calculated within the first 24 hrs of admission to the CCU. This score is based on patients' age, chronic health status, and 12 physiological variables: body temperature, partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ), arterial pH, heart rate, respiratory rate, concentrations of blood sodium, potassium, and serum creatinine, hematocrit, leukocyte count, Glasgow coma scale, mean arterial pressure. The score was computed according to a computer based program, and it ranged from 0 to 71. A higher score indicated a higher mortality risk.

### Statistical Analysis

A SPSS software package (Version 20.0, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for analyzing the data. Categorical variables were expressed as frequencies (%) and a chi-square ( $\chi^2$ ) test was used to compare differences between the groups. A Kolmogorov-Smirnov test was used to examine the distribution of numerical variables. Normally distributed variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and those without normal distribution are expressed as the median with the 25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentile interquartile range (IQR). Student's t-tests and Mann-Whitney U tests were used to test normally and non-normally distributed variables, respectively. All statistical tests were two-sided, and  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant for all analyses.

Univariate binary logistic analysis was performed to determine which parameters were independently associated with in-hospital mortality. Independent variables with a  $p < 0.05$  in the univariate analysis were assessed by multivariate binary logistic regression (LR) to estimate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for mortality. The receiver operating characteristics (ROC) curve method was applied to analyze the prognostic value of APACHE II and inflammatory indices to determine independent predictors of mortality. The threshold values of the parameters for predicting clinical outcomes were determined by ROC curve analysis. The optimal cut-off value was defined as the value yielding the maximal Youden index. The area under the curve (AUC, C statistic) was used to determine sensitivity and specificity.

Figure 1. Inclusion and exclusion criteria



## Results

The mean patient age was  $65.3 \pm 12.2$  yrs, and 144 (27.4%) of the 525 patients were female. 192 patients were admitted with STEMI, and 333 (36.6%) with NSTEMI. The overall in-hospital mortality was 9.5%, and mortality of the STEMI and NSTEMI groups did not differ significantly (24 (12.5%) vs 26 (7.8%),  $p=0.090$ ). The demographic, clinical, and laboratory characteristics of survivors and nonsurvivors are shown in Table 1. While nonsurvivors were older than survivors ( $71.6 \pm 10.5$  vs  $64.7 \pm 12.2$  yrs)  $p<0.001$ , in-hospital mortality was similar for both genders ( $p=0.109$ ). The incidence of chronic kidney disease was higher in nonsurvivors ( $p<0.001$ ), but there were no any differences in histories of coronary/peripheral artery disease, hypertension, diabetes mellitus, or HF between the groups ( $p>0.05$  for all). Most of the laboratory values were significantly different between the patient groups, except platelet and lymphocyte counts, which are constituents of the SII index, and blood sodium

concentration and hematocrit (Table 1). In terms of clinical characteristics and vital signs on admission, nonsurvivors had significantly lower mean arterial pressure, blood oxygen saturation, and higher heart rate ( $p<0.001$  for all).

We used binary LR analyses to determine the independent predictors of in-hospital mortality. With univariate analysis, we evaluated components of APACHE II and excluded variables that are constituents of APACHE II to avoid multicollinearity. APACHE II was significantly associated with mortality (OR: 1.263, 95% CI: 1.202–1.328;  $p<0.001$ ). Apart from the APACHE II score, gender (OR: 2.072, 95% CI: 1.140–3.768;  $p=0.017$ ), history of chronic kidney disease (OR: 3.005, 95% CI: 1.705–5.295;  $p<0.001$ ), CRP concentration (OR: 1.011, 95% CI: 1.007–1.015;  $p<0.001$ ), ejection fraction (OR: 0.873, 95% CI: 0.818–0.931;  $p<0.001$ ), NLR (OR: 1.052, 95% CI: 1.018–1.087;  $p=0.003$ ), and SII (OR: 1.011, 95% CI: 1.003–1.020;  $p=0.007$ ) were identified as significant predictors in the univariate regression analysis. We added all

**Table 1. Baseline clinical and laboratory characteristics of patients according to survival status.**

| Variable                          | Survivors (n=475)  | Nonsurvivors (n=50) | p value  |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|----------|
| Age (yrs)                         | $64.7 \pm 12.2$    | $71.6 \pm 10.5$     | $<0.001$ |
| Gender, female                    | 123 (25.9)         | 21 (42)             | 0.019    |
| <b>Acute coronary syndrome</b>    |                    |                     |          |
| • STEMI                           | 168 (87.5)         | 307 (92.2)          | 0.090    |
| • NSTEMI                          | 24 (12.5)          | 26 (7.8)            |          |
| Chronic kidney disease            | 106 (22.3)         | 25 (50)             | $<0.001$ |
| Heart failure                     | 10 (2.1)           | 3 (6)               | 0.118    |
| Hypertension                      | 228 (48)           | 24 (48)             | 0.560    |
| Diabetes mellitus                 | 173 (36.4)         | 20 (40)             | 0.645    |
| CAD/PAD                           | 249 (52.4)         | 21 (42)             | 0.182    |
| Ejection fraction (%)             | 55 (46–60)         | 35 (27–47)          | $<0.001$ |
| Heart rate (bpm)                  | 80 (70–90)         | 92 (80–110)         | $<0.001$ |
| Mean arterial pressure (mm Hg)    | 87 (77–96)         | 53 (46–66)          | $<0.001$ |
| Body temperature (°C)             | $36.4 (36.2–36.6)$ | $36.3 (36.1–36.5)$  | 0.135    |
| O <sub>2</sub> saturation (%)     | 96 (94–98)         | 88 (82–93)          | $<0.001$ |
| Respiratory rate                  | 16 (16–18)         | 18 (6–26)           | 0.162    |
| Creatinine (mg/dl)                | 1 (0.9–1.2)        | 1.4 (1.0–1.7)       | $<0.001$ |
| GFR (ml/min)                      | $71.7 (58.3–84.5)$ | $44.4 (35.8–64.2)$  | $<0.001$ |
| CRP (mg/l)                        | 6 (3–17)           | 21.3 (6.8–92.5)     | $<0.001$ |
| Hematocrit (%)                    | 42.3 (38.6–45.5)   | 41.6 (35.6–45.1)    | 0.179    |
| WBC (g/dL)                        | 10.2 (8.2–12.7)    | 13.2 (9.9–16.2)     | $<0.001$ |
| Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )   | 236 (198–281)      | 240 (179–294)       | 0.851    |
| Neutrophil ( $10^3/\mu\text{l}$ ) | 6.9 (5.2–9.3)      | 9.5 (6.6–11.8)      | $<0.001$ |
| Lymphocyte ( $10^3/\mu\text{l}$ ) | 2 (1.3–2.8)        | 2.3 (1.0–4.0)       | 0.595    |
| NLR                               | 3.26 (2.06–5.80)   | 4.66 (2.27–9.42)    | 0.027    |
| SII                               | 742 (462–1392)     | 1253 (539–2144)     | 0.019    |
| Glucose (mg/dl)                   | 146 (98)           | 220 (169)           | $<0.001$ |
| Sodium (meq/l)                    | 138 (4)            | 137.5 (5)           | 0.374    |
| Potassium (meq/l)                 | 4.2 (0.6)          | 4.5 (1.1)           | $<0.001$ |
| APACHE II Score                   | 10 (4)             | 20.5 (16.5)         | $<0.001$ |

Data are mean  $\pm$  SD, median (IQR), or frequency (%). bpm, beat per minute; BUN, blood urea nitrogen; CAD/PAD, coronary artery disease/peripheral artery disease; CRP, C-reactive protein; GFR, glomerular filtration rate; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; NLR, neutrophil lymphocyte ratio; NSTEMI, non ST Elevation myocardial infarction; SII, systemic immune-inflammatory index; STEMI, ST elevation myocardial infarction; WBC, white blood cell.

Table 2. Independent predictors of in hospital mortality.

| Variables              | Univariate analysis |        | Multivariable analysis |                        |
|------------------------|---------------------|--------|------------------------|------------------------|
|                        | OR (95% CI)         | p      | OR (95% CI)            | p                      |
| Gender (female)        | 2.072 (1.140–3.768) | 0.017  | —                      | —                      |
| Chronic kidney disease | 3.005 (1.705–5.295) | <0.001 | —                      | —                      |
| CRP                    | 1.011 (1.007–1.015) | <0.001 | —                      | —                      |
| EF                     | 0.873 (0.818–0.931) | <0.001 | —                      | —                      |
| SII                    | 1.011 (1.003–1.020) | 0.007  | —                      | —                      |
| NLR                    | 1.052 (1.018–1.087) | 0.003  | —                      | —                      |
| APACHE II Score        | 1.263 (1.202–1.328) | <0.001 | 1.201 (1.122–1.285)    | <0.001 <sup>a, b</sup> |

CKD: chronic kidney disease, CRP: C-reactive protein, EF: ejection fraction, NLR: neutrophil lymphocyte ratio, SII: systemic immune-inflammatory index.

<sup>a</sup> – The variables (gender, CKD, CRP, NLR, EF, APACHE II) were tested in a multivariable analysis.

<sup>b</sup> – The variables (gender, CKD, CRP, SII, EF, APACHE II) were tested in a multivariable analysis.

variables which had a significant relationship with in-hospital mortality in the univariate analysis to the multivariate LR analysis. This analysis showed that the APACHE II score was the only predictor of in-hospital mortality for ACS patients (OR: 1.201, 95% CI: 1.122–1.285;  $p < 0.001$ ) (Table 2).

ROC curve analysis was performed to determine the cut-off values and predictive abilities of SII, NLR, CRP, and APACHE II score for predicting mortality. While SII had 50% sensitivity and 72.1% specificity with a value of 1278.5 (AUC: 0.596, 95% CI: 0.506–0.687,  $p = 0.019$ ), NLR had 44.4% sensitivity and 77.9% specificity with a value of 6.28 (AUC: 0.591, 95% CI: 0.501–0.680,  $p = 0.027$ ) and CRP had 51.9% sensitivity and 78.3% specificity with a value of 18.9 (AUC: 0.685, 95% CI: 0.611–0.760,  $p < 0.001$ ). APACHE II score had 70.4% sensitivity and 92.9% specificity with a value of 16.5 (AUC: 0.858, 95% CI: 0.800–0.917,  $p < 0.001$ ) (Figure 2). The Youden index, which was used to define the optimum cut-off values of all indices, was calculated according to maximum values of sensitivity and specificity (1.202 for CRP, 1.223 for NLR, 1.221 for SII, and 1.633 for APACHE II).

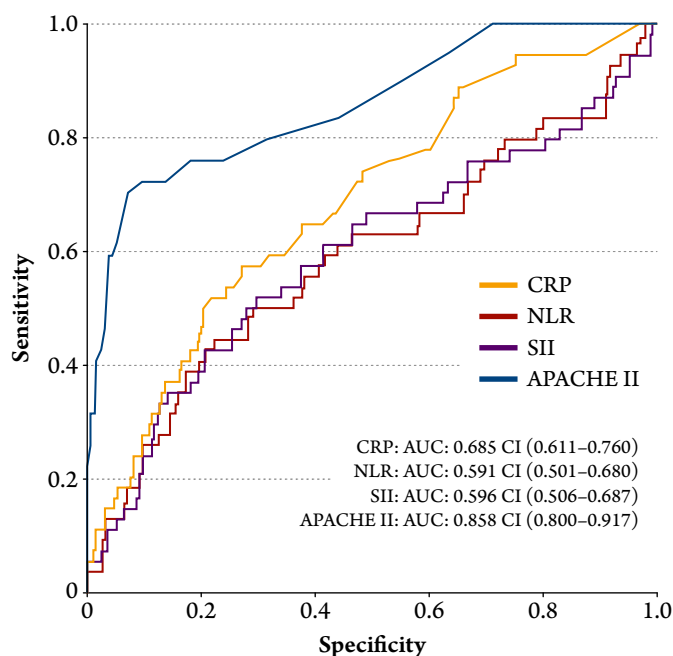
## Discussion

The APACHE II score was more successful than systemic inflammatory indices in predicting in-hospital mortality in ACS patients.

Inflammation has a central role in development of atherosclerosis and in ACS pathogenesis [15, 16]. C-reactive protein (CRP), NLR, and white blood cell (WBC) count, which are significant predictors of inflammation, were previously tested separately in stable CAD and ACS patient groups [6, 17], and these parameters were found to be significantly correlated with atherosclerosis severity and with short and long-term outcomes of ACS patients.

C-reactive protein plays a direct pathophysiological role in atherosclerosis by causing endothelial dysfunction, foam cell formation, and activation of complement in atherosclerotic plaque intima [18, 19]. Previous studies

Figure 2. ROC curves of APACHE II, SII, NLR and CRP for predicting in-hospital mortality. AUC, area under the curve; CRP, C-reactive protein; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio; SII, systemic immune-inflammatory index



showed that increased CRP concentrations may be associated with short and long-term mortality. Morrow et al. investigated short-term risk after ACS and found that CRP elevation may predict 14-day mortality [20]. In addition, in a prospective study of patients who underwent early invasive therapy for NSTEMI, Mueller et al. found that an increased concentration of CRP at admission was associated with an increased risk of death over a mean follow-up of 20 mos [21].

Neutrophils contribute to endothelial dysfunction by producing cytokines, chemokines, and proteases. Furthermore, they also secrete acute inflammatory substances like superoxide radicals and proteolytic enzymes which may decrease endothelial function. Low lymphocyte counts, which are the main cells of the immune system,

cause increased physiological stress and depress the immune system by increasing cortisol release. Additionally, T lymphocytes inhibit endothelial damage and, thus, inhibit atherosclerosis. Due to these physiologic properties, NLR was found to be an independent predictor of long-term mortality in STEMI, and it was associated with the severity and complexity of CAD [22, 23]. Decreased release of prostacyclin and nitric oxide by endothelium causes platelet activation, which is required for neutrophil adhesion and activation in the early phase of atherosclerosis. Thus, any changes in the numbers of these three blood cells may facilitate atherosclerosis.

Recently, the SII formula containing platelet, neutrophil, and platelet counts has been developed based on their physiologic properties, and it has been proven valid in many different patient groups, including malignancies, heart failure, stable CAD, and ACS. Hu et al. first reported significant associations of SII with clinical outcomes, tumor size, vascular invasion, and early recurrence in hepatocellular carcinoma [24]. Seo et al. investigated the prognostic value of SII in HF patients and found that SII provided improved prediction of poor outcomes in congestive HF patients [9]. Furthermore, Liu et al. and Candemir et al. showed the clinical significance of SII in predicting the presence of coronary stenosis in patients with CAD [25, 26].

Huang et al. showed that SII is a potential indicator for predicting in-hospital and long-term clinical endpoints in elderly patients with acute MI undergoing PCI [27]. ROC curve analysis showed that the SII AUC value for long-term mortality was 0.64 (95% CI, 0.58–0.71). In the current study, we investigated the prognostic significance of SII in addition to CRP and NLR in patients with ACS. The AUC value for SII was 0.596 (95% CI: 0.506–0.687) for short-term mortality which is very similar to the study of Huang et al.

The APACHE II score was first described in 1981 by Knaus et al. and revised in 1985 by the same authors [28, 29]. Furthermore, it has been tested in a wide range of patient populations followed in surgical and medical ICUs for more than 20 yrs, but mostly excluding coronary patients [30, 31]. Most of the trials testing the ability of the APACHE II score showed good discrimination but poor calibration ability in terms of mortality [32, 33]. In addition, studies have tested the APACHE II score and have compared the prognostic accuracy of APACHE II and III with other scoring systems. Data of more than 15,000 patients were retrospectively analyzed. The ROC curve analysis was used for discrimination. These analyses also showed good discrimination, and it verified the findings of previous studies [34]. In addition to these studies, the APACHE II score was evaluated in small patient groups with acute MI. A tri-

al conducted by Moreau et al. tested the short-term prognostic ability of APACHE II in 76 patients [12]. Sarmiento et al. investigated the ability of mortality prediction including 456 patients with acute MI in 17 different hospitals in Catalonia and the Balearic Islands [11]. APACHE II showed good performance along with other mortality scoring systems in this study. Despite these positive findings, the APACHE II score has not been widely used for acute MI patients as has been GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) or TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) risk scores.

One of the main aims of the current study was to compare the predictive abilities of CRP, NLR, and SII with APACHE II. Although CRP, NLR, and SII, which consist of only blood cell values, were found to be clinically significant for predicting mortality, adding clinical variables and vital signs may be more useful. Thus, the APACHE II score, which includes clinical findings, vital signs, and laboratory values, should give more accurate predictions. This study included a large number of acute MI patients, and it showed that the APACHE II score has a greater capability to predict in-hospital mortality than other inflammatory indices. According to these results, we conclude that evaluating the whole patient with all variables, i.e., clinical status, vital signs, laboratory findings, etc. is more important in order to be able to manage the clinical situation more effectively [11].

### Study Limitations

Despite positive results, this study has some limitations. First, it was a retrospective design and was conducted at a single center. Second, we did not consider GRACE and TIMI risk scores, which have been proven to be useful in predicting in-hospital mortality in ACS patients. Third, we did not include patients with missing data, although this was a very small group. Fourth, medications that patients used before hospitalization, i.e., statins, acetylsalicylic acid, and others, which may have affected the inflammatory factors, were not considered in the analysis. This deficiency may have also limited the validity of the findings. Lastly, other clinical risk factors present in the ACS patients were not compared.

### Conclusions

We found that the APACHE II score predicts in-hospital mortality of ACS patients more effectively than inflammatory indices. Larger, multicenter, and prospective studies may give more valid and reliable results.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 25/12/2021**

# REFERENCES

- Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914–8. DOI: 10.1038/nature06797
- Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of Cardiology*. 2009;53(3):317–33. DOI: 10.1016/j.jcc.2008.12.007
- Kose N, Akin F, Yildirim T, Ergun G, Altun I. The association between the lymphocyte-to-monocyte ratio and coronary artery disease severity in patients with stable coronary artery disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23(6):2570–5. DOI: 10.26355/eurrev\_201903\_17406
- Oylumlü M, Yildiz A, Oylumlü M, Yuksel M, Polat N, Bilik MZ et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15(4):277–83. DOI: 10.5152/akd.2014.5366
- Kiris T, Çelik A, Varış E, Akan E, Akyıldız ZI, Karaca M et al. Association of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio With the Mortality in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. 2017;68(8):707–15. DOI: 10.1177/0003319716685480
- Ji H, Li Y, Fan Z, Zuo B, Jian X, Li L et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):90. DOI: 10.1186/s12872-017-0507-4
- Yang Y, Wu C, Hsu P, Chen S, Huang S, Chan WL et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(5):e13230. DOI: 10.1111/eci.13230
- Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer*. 2018;9(18):3295–302. DOI: 10.7150/jca.25691
- Seo M, Yamada T, Morita T, Furukawa Y, Tamaki S, Iwasaki Y et al. P589 Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2018;39(Suppl 1):70–1. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy564.P589
- Godinjak AG, Iglica A, Rama A, Tancica I, Jusufovic S, Ajanovic A et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in medical intensive care unit. *Acta Medica Academica*. 2016;45(2):89–95. DOI: 10.5644/ama2006-124.165
- Sarmiento X, Rué M, Guardiola JJ, Toboso JM, Soler M, Artigas A. Assessment of the Prognosis of Coronary Patients: Performance and customization of generic severity index. *Chest*. 1997;111(6):1666–71. DOI: 10.1378/chest.111.6.1666
- Moreau R, Soupison T, Vauquelin P, Derrida S, Beaucour H, Sicot C. Comparison of two simplified severity scores (SAPS and APACHE II) for patients with acute myocardial infarction. *Critical Care Medicine*. 1989;17(5):409–13. DOI: 10.1097/00003246-198905000-00006
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685–95. DOI: 10.1056/NEJMra043430
- Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2018;18(12):733–44. DOI: 10.1038/s41577-018-0065-8
- Ates AH, Canpolat U, Yorgun H, Kaya EB, Sunman H, Demiri E et al. Total white blood cell count is associated with the presence, severity and extent of coronary atherosclerosis detected by dual-source multislice computed tomographic coronary angiography. *Cardiology Journal*. 2011;18(4):371–7. PMID: 21769817
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-Reactive Protein–Mediated Low Density Lipoprotein Uptake by Macrophages: Implications for Atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103(9):1194–7. DOI: 10.1161/01.CIR.103.9.1194
- Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J et al. C-Reactive Protein Frequently Colocalizes With the Terminal Complement Complex in the Intima of Early Atherosclerotic Lesions of Human Coronary Arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998;18(9):1386–92. DOI: 10.1161/01.ATV.18.9.1386
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP et al. C-Reactive Protein Is a Potent Predictor of Mortality Independently of and in Combination With Troponin T in Acute Coronary Syndromes: A TIMI 11A Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(7):1460–5. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00136-3
- Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H et al. Inflammation and Long-Term Mortality After Non–ST Elevation Acute Coronary Syndrome Treated With a Very Early Invasive Strategy in 1042 Consecutive Patients. *Circulation*. 2002;105(12):1412–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000012625.02748.62
- Shen X-H, Chen Q, Shi Y, Li H-W. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Chinese Medical Journal*. 2010;123(23):3438–43. PMID: 22166528
- Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):456–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009
- Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(23):6212–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442
- Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coronary Artery Disease*. 2021;32(8):715–20. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001037
- Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç S, Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2021;72(6):575–81. DOI: 10.1177/0003319720987743
- Huang J, Zhang Q, Wang R, Ji H, Chen Y, Quan X et al. Systemic Immune-Inflammatory Index Predicts Clinical Outcomes for Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *Medical Science Monitor*. 2019;25:9690–701. DOI: 10.12659/MSM.919802
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE – acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical Care Medicine*. 1981;9(8):591–7. DOI: 10.1097/00003246-198108000-00008
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985;13(10):818–29. PMID: 3928249
- McNelis J, Marini C, Kalimi R, Jurkiewicz A, Ritter G, Nathan I. A Comparison of Predictive Outcomes of APACHE II and SAPS II in a Surgical Intensive Care Unit. *American Journal of Medical Quality*. 2001;16(5):161–5. DOI: 10.1177/106286060101600503
- Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *Journal of the College of Physicians and Surgeons – Pakistan*. 2011;21(1):4–8. DOI: 10.1017/JCPS.0408
- Moreno R, Morais P. Outcome prediction in intensive care: results of a prospective, multicentre, Portuguese study. *Intensive Care Medicine*. 1997;23(2):177–86. DOI: 10.1007/s001340050313
- Katsaragakis S, Papadimitropoulos K, Antonakis P, Strergopoulos S, Konstadoulakis MM, Androulakis G. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) scoring systems in a single Greek intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2000;28(2):426–32. DOI: 10.1097/00003246-200002000-00023
- Beck DH, Smith GB, Pappachan JV, Millar B. External validation of the SAPS II, APACHE II and APACHE III prognostic models in South England: a multicentre study. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(2):249–56. DOI: 10.1007/s00134-002-1607-9

Dominika Drwiła<sup>1</sup>, Paweł Rostoff<sup>1,2</sup>, Jadwiga Nessler<sup>1,2</sup>, Ewa Konduracka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Coronary Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

<sup>2</sup> Department of Coronary Disease and Heart Failure, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

## PROGNOSTIC VALUE OF NON-TRADITIONAL LIPID PARAMETERS: CASTELLI RISK INDEX I, CASTELLI RISK INDEX II, AND TRIGLYCERIDES TO HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL RATIO AMONG PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION DURING 1-YEAR FOLLOW-UP

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Aim</i>                  | Concentrations of classical lipoproteins have a well-established role in non-invasive cardiology. The efficacy of the Castelli Risk Index I (CRI I), Castelli Risk Index II (CRI II), and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio in clinical practice are currently under evaluation. The study aimed to assess the predictive value of CRI I, CRI II and TG/HDL-C for the incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and for all-cause mortality during 1-year follow-up of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).                                                                                                                                                                                     |
| <i>Material and Methods</i> | 1,301 patients were enrolled in the study. Associations between CRI I, CRI II, TG/HDL-C and occurrence of MACE and 1-year mortality were studied. Moreover correlations between CRI I, CRI II, and TG/HDL-C and the severity of coronary artery disease (CAD) were assessed.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Results</i>              | MACE occurred in 10.9% (142) of patients, and 1-year mortality was 13.4% (174). None of the evaluated indices appeared to be an independent predictor of MACE in either the entire population or subpopulations, as divided according to the presence of diabetes or CAD diagnosed prior to admission. Furthermore, no dependence between 1-year mortality and the examined indices was found. Additionally, only a weak correlation between CAD severity and CRI I was observed ( $R=0.08$ , $p=0.02$ ). No significant correlations for CRI II ( $p=0.07$ ) and TG/HDL-C ( $p=0.6$ ) were detected.                                                                                                                                                                                |
| <i>Conclusions</i>          | CRI I, CRI II and TG/HDL-C should not be used as predictors of MACE or all-cause mortality among patients with NSTEMI. Moreover, these indices do not reflect CAD severity.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Keywords</i>             | CRI I; CRI II; TG/HDL-C ratio; MACE; NSTEMI; 1-year mortality                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>For citations</i>        | Dominika Drwiła, Paweł Rostoff, Jadwiga Nessler, Ewa Konduracka. Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up. <i>Kardiologia</i> . 2022;62(9):60–66. [Russian: Доминика Дрвила, Павел Ростофф, Ядвига Несслер, Ева Кондурацкая. Прогностическое значение нетрадиционных параметров липидного обмена: индекса риска I по Кастелли, индекса риска II по Кастелли и отношения триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST при годичном наблюдении. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):60–66]. |
| <i>Corresponding author</i> | Correspondence Address: Ewa Konduracka; E-mail: ekonduracka@interia.eu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

### Introduction

Non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), usually caused by unstable atherosclerotic plaques, is one of the manifestations of acute coronary syndrome. This condition occurs in more than 50% of patients admitted with acute myocardial infarction (AMI) [1]. Currently, prevention of coronary atherosclerosis is the most important target of non-invasive cardiology. Much effort is put into proper management of the classical risk factors of atherosclerosis, and several novel indicators have been suggested as easily accessible and useful tools to predict coronary artery disease (CAD). Castelli Risk Index I (CRI I), Castelli Risk Index II (CRI II), and the triglycerides to high-density

lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) are presently being evaluated for their usefulness as novel predictors of cardiovascular events [2–4].

The primary aim of this study was to evaluate the predictive value of CRI I, CRI II, and TG/HDL-C for the occurrence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and for all-cause mortality during 1-year follow-up of patients with NSTEMI. Additionally, correlations between those indices with the severity of CAD were assessed.

### Material and Methods

A prospective, cohort study was performed among 2,300 patients admitted to our department during 2018–

2020 with diagnosis of AMI. Patients who met the inclusion criteria were consecutively recruited into the study.

Inclusion criteria were diagnosis of NSTEMI, coronary angiography on admission with presence of haemodynamically relevant atherosclerosis, and full medical documentation. Exclusion criteria were diagnosis of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and AMI with non-obstructive CAD (MINOCA).

All patients had undergone emergency coronary angiography followed by percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation or coronary artery bypass grafting if indicated. Laboratory measurements and echocardiography were performed. CAD severity was assessed by two invasive cardiologists using the Gensini score system [5]. Data concerning MACE and 1-year mortality were obtained from consultations in the outpatient department or by telephone consultations with patients or their families. In some cases, information concerning cause of death remained unknown, so all-cause 1-year mortality was not included in MACE and was assessed separately.

Associations between CRI I, CRI II, TG/HDL-C and occurrence of MACE and 1-year mortality were studied. Furthermore correlations between CRI I, CRI II, and TG/HDL-C and the severity CAD were assessed.

The study protocol was approved by the Jagiellonian University Medical College Ethics Committee (KBET:1072.6120.189.2020). Written informed consent was obtained from all study participants.

### Laboratory tests

Lipid profile was obtained from fasting blood samples collected within 24 hr of admission and measured by the direct enzymatic colorimetric method, using commercial in vitro diagnostic devices (cobas c, Roche, Switzerland). CRI I, II, and TG/HDL-C were calculated manually using the following formulas: CRI I = total cholesterol (TC)/HDL-C and CRI II = low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)/HDL-C [6]; TG/HDL-C = triglycerides (TG)/HDL-C [7].

### Definitions

AMI was defined according to the European Society of Cardiology guidelines [8]. MACE was defined as the composite of myocardial infarction (MI), in-stent restenosis, unstable angina (UA), stroke or transient ischaemic attack, and hospitalisation due to heart failure. Hypertension was defined as the use of antihypertensive drugs or a blood pressure of 140/90 mmHg or higher on at least two separate measurements. Diabetes was defined according to guidelines valid on the day of hospital admission [9].

### Statistical analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables were expressed as medians with the first and third quartiles. Normality was assessed by the Shapiro–Wilk test. Nonnormally distributed continuous variables were evaluated with Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests. Categorical variables were compared by the Fisher exact test for 2×2 tables or by the Pearson's  $\chi^2$  test for other tables. The Spearman's Rank correlation coefficient was used to determine dependence between the Gensini score and the examined indices. Stepwise logistic regression analysis was performed for determining the independent predictors of MACE and all-cause mortality. The final multivariable model included variables that were significant univariate predictors. A two-sided p-value <0.05 was considered to be statistically significant. All calculations were made using the STATISTICA 13.3 software package (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).

## Results

### Patients

Of the initial group of 2,300 patients, 852 were excluded due to diagnosis of STEMI, 142 were diagnosed with MINOCA, and 5 did not agree to participate in the study. The final analysis included 1,301 patients who met the inclusion criteria. The age of these participants was 70 (62–79) yrs, and most were male (67%). The occurrence of hypertension and diabetes was 90.4% (1,176) and 42.1% (548), respectively; moreover 47.5% (618) of the patients had been previously diagnosed with CAD.

### Evaluation of MACE

At the end of 1-year follow-up, MACE had occurred in 142 (10.9%) of the participants. There were 72 cases of MI, 45 cases of UA, 29 cases of in-stent restenosis, 17 hospitalisations due to heart failure, and 8 cases of stroke or transient ischaemic attack. In addition, among those cases, 27 patients developed at least two incidents of MACE during the 1-year follow-up. These included 17 cases of MI with in-stent restenosis, 7 cases of UA and in-stent restenosis, 1 case of MI and hospitalisation due to heart failure, and 1 case of UA and stroke or transient ischaemic attack. In addition, 1 patient developed MI with in-stent restenosis and was hospitalised due to heart failure.

Detailed characteristics of the patients is showed in Supplementary. Comparison of the groups of patients with and without incidence of MACE revealed no significant differences in median body mass index (BMI), left ventricular ejection fraction (LVEF), Gensini score, eGFR, HDL-C, TG, TG/HDL-C ratio, use of lipid-lowering therapy prior to admission, all-cause mortality, or the percentage of males,

**Table 1. Predictors of MACE (univariate regression analysis)**

| Predictors of MACE during 1-year follow up | OR   | 95% CI    | p-value |
|--------------------------------------------|------|-----------|---------|
| Age                                        | 1.02 | 1–1.03    | <0.01   |
| CAD diagnosed prior to admission           | 2.14 | 1.49–3.07 | <0.01   |
| Diabetes                                   | 1.84 | 1.3–2.62  | <0.01   |
| CRI II                                     | 0.83 | 0.7–0.97  | 0.02    |

CAD, coronary artery disease; CRI, Castelli Risk Index; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

and individuals diagnosed with hypertension. Patients with incidence of MACE were older, with higher incidence of diabetes and CAD diagnosed before the current admission. In addition, there were differences in median LDL-C, non-HDL-C, and TC; however these median values were lower than in patients with no incidence of MACE. Finally, there were significant differences in median CRI I and II, but those values appeared to be higher in patients with no occurrence of MACE.

### CAD severity

Spearman's rank correlation coefficient analysis revealed weak positive correlation between CAD severity determined by the Gensini system score and CRI I ( $R=0.08$ ,  $p=0.02$ ). No correlation was found between CAD severity and CRI II ( $p=0.07$ ) or between CAD severity and TG/HDL-C ( $p=0.6$ ).

### Predictors of MACE

Univariate regression analysis revealed that age, CAD diagnosed prior to admission, diabetes, and CRI II were significant predictors of MACE. In the multivariable model, CAD diagnosed prior to admission along with diabetes remained independent predictors of these events with odds ratio (OR) = 1.98 (95% confidence interval (CI): 1.36–2.85,  $p<0.01$ ) and OR=1.7 (95% CI: 1.2–2.4,  $p<0.01$ ), respectively. CRI II was an insignificant predictor in the multivariable model ( $p=0.2$ ); moreover, in the univariate analysis, this indicator was a negative predictor (OR=0.83, 95% CI: 0.7–0.97,  $p=0.02$ ). Statistically significant predictors of MACE are listed in Table 1.

### Predictors of MACE in subpopulations

To examine the predictive value of CRI I, II and TG/HDL-C in more homogenous cohorts, we performed several separate analyses. Predictors of MACE were analysed for patients with and without diabetes, with CAD diagnosed prior to admission, and for those with first manifestation of CAD.

In patients with diabetes, only CAD diagnosed prior to admission was a significant predictor of MACE. Moreover, it remained an independent predictor with OR=1.73 (95% CI: 1.06–2.83,  $p=0.03$ ). In patients without diabetes, CRI I, II, and CAD diagnosed prior to admission were significant predictors. However, CRI I and II appeared to be negative indicators, and only previously diagnosed CAD was an independent predictor (OR=2.16, 95% CI: 1.24–3.75,  $p<0.01$ ). Analysis revealed no significant predictor of MACE in the group of patients previously diagnosed with CAD. Thus, among patients with first manifestation of CAD, age along with diabetes were predictors of MACE. Furthermore, both parameters remained independent predictors with OR=1.03 (95% CI: 1–1.06,  $p=0.03$ ) and OR=2.05 (95% CI: 1.14–3.67,  $p=0.01$ ) respectively. Predictors of MACE in the subpopulations are showed in Table 2.

### Predictors of 1-year mortality

The 1-year mortality rate was 13.4% ( $n=174$ ), whereas in-hospital mortality was 1.2% ( $n=16$ ). No difference was found in 1-year mortality between patients with and without occurrence of MACE. In univariate regression analysis, age, BMI, LVEF $\leq 35\%$  and eGFR were significant pre-

**Table 2. Predictors of MACE in subgroups of patients according to univariate regression analysis**

| Predictors of MACE during 1-year follow-up      | OR   | 95% CI    | p-value |
|-------------------------------------------------|------|-----------|---------|
| <b>Patients with diabetes mellitus</b>          |      |           |         |
| CAD diagnosed prior to admission                | 1.73 | 1.06–2.83 | 0.02    |
| <b>Patients without diabetes mellitus</b>       |      |           |         |
| CAD diagnosed prior to admission                | 2.52 | 1.47–4.33 | <0.01   |
| CRI I                                           | 0.73 | 0.58–0.92 | <0.01   |
| CRI II                                          | 0.65 | 0.49–0.86 | <0.01   |
| <b>Patients with first manifestation of CAD</b> |      |           |         |
| Age                                             | 1.03 | 1–1.06    | 0.01    |
| Diabetes mellitus                               | 2.23 | 1.25–3.96 | <0.01   |

Abbreviations: see Table 1

**Table 3.** Predictors of all-cause mortality during 1-year follow-up as shown by univariate regression analysis

| Predictors of all-cause mortality during 1-year follow up | OR   | 95% CI    | p-value |
|-----------------------------------------------------------|------|-----------|---------|
| Age                                                       | 1.08 | 1.06–1.1  | <0.01   |
| BMI                                                       | 0.92 | 0.88–0.95 | <0.01   |
| LVEF $\leq$ 35%                                           | 6.2  | 1.8–21.1  | <0.01   |
| eGFR                                                      | 0.97 | 0.96–0.98 | <0.01   |

BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

dictors of all-cause mortality, however only LVEF $\leq$ 35% remained a strong independent predictor (OR=6, 95% CI:1.7–22,  $p<0.01$ ). CRI I, II and TG/HDL-C were insignificant predictors. Predictors of 1-year mortality are showed in Table 3.

## Discussion

Elevated LDL-C and TG concentrations, as well as low HDL-C concentrations, have a relatively well-established role in the development of coronary atherosclerosis [10–12]. All of the lipoproteins containing apoB, especially those containing TG, may cross the endothelial boundary and form atherosclerotic plaques [13, 14]. It remains unknown whether a calculated ratio of those lipoproteins may reflect the proatherogenic capacity of lipoprotein complexes and predict cardiological outcomes among patients with AMI. To our knowledge, this study is the first to explore the predictive value of CRI I, II and TG/HDL-C when determined on hospital admission among patients with NSTEMI.

CRI I and II were initially introduced by Castelli et al. [6] as strong predictors of CAD. TG/HDL-C was introduced as a predictor of MI among patients with no prior history of CAD [7]. Since then, several studies regarding the potential use of those indices have been conducted worldwide. CRI I proved to be a predictor of AMI in middle-aged women [15], whereas CRI II was associated with the incidence of sudden cardiac death [16]. Both Castelli indices showed statistical significance for predicting peripheral arterial disease [17], intracranial atherosclerotic stenosis [18], and cardiovascular risk in men [19]. TG/HDL-C was correlated with increased risk of MACE [4], and it was also a predictor of long-term all-cause mortality in patients with high clinical likelihood of CAD [20]. As far as we are aware, the available literature describes no studies concerning predictive value of CRI I among patients with MI.

Jung et al. [21], studied patients who underwent PCI and achieved a target level of LDL-C ( $<1.8$  mmol/l) during a follow-up period of 1–3 yrs, and assessed whether CRI I or a decrease in CRI I predicted MACE. They found no significant difference in MACE survival rates between the tertiles of CRI I or tertiles of decreases in CRI I. Moreover, the highest tertile of CRI I showed no prognostic value for the incidence of MACE.

A study, by Tian et al. [22] of patients with coronary heart disease with  $>50\%$  stenosis in at least one of the major coronary segments and who had undergone PCI also revealed poor clinical value of CRI I. There were no significant associations between quartiles of CRI I and MACE, with and without adjustment for confounders (age, sex, BMI, diabetes, hypertension, smoking, alcohol consumption). Compared to the current study, patients in that study did not have AMI and, moreover, the study population was younger, with fewer individuals diagnosed with diabetes, hypertension, and CAD prior to admission. Those findings did, however, correspond with our results.

In addition, a study by Yu et al. [23] regarding the predictive value of CRI I among patients with type 2 diabetes showed that a CRI I value above 2.8 was a predictor of hospitalization and re-hospitalization due to cardiovascular disease. In contrast, in our study population, median value of CRI I was above 2.8 in both groups of patients (with and without incidence of MACE). We should emphasize that value proposed by Yu et al. is very low since other studies suggest that the target value of CRI I for patients with diabetes should be below 4.0 [24].

The predictive value of CRI II has been evaluated more extensively than has CRI I. Zhong et al. [25] assessed the predictive value of CRI II in patients with AMI after PCI during 1-year follow-up. Patients enrolled in the study were divided into two groups according to the median value of CRI II. MACE was defined as a composite of cardiovascular death, nonfatal MI, target lesion revascularisation, and stent thrombosis. Zhong et al. showed no statistical difference in CRI II for 1-year cardiovascular death and MI, whereas patients in the high CRI II group were more likely to have target lesion revascularisation, stent thrombosis, or MACE. Furthermore, age, diabetes and CRI II were independent predictors of MACE during the 1-year follow-up. In contrast, our study found a difference in median CRI II among patients with and without incidence of MACE, however patients with MACE had lower values. Moreover, CRI II was a negative predictor of MACE, but only in univariate regression analysis for the whole study population and for patients without diabetes. CRI II did not show significance as an independent predictor of MACE in any analysis. In our study, only CAD diagnosed prior to admission, along with diabetes, were independent

predictors of those events. Furthermore, we demonstrated no prognostic value of CRI II for all-cause 1-year mortality. Zhong et al. [25] provided a table with the number of patients with 1, 2 and 3 – vessel disease in the groups with low and high CRI II. Data in their table showed no statistical difference between those groups in the number of atherosclerotic vessels. However, in that study, no correlation analysis was provided, so we can assume that, if correlation analysis had been performed, it would have demonstrated no statistically significant correlation.

A study by Li et al. [26] of young male patients admitted with AMI, found that CRI II was a strong predictor of MACE. Moreover, patients with more severe, multivessel CAD had higher values of CRI II. Our study results are opposite to those of Li et al. However, a simple comparison is not possible, since patients in that study were younger, and the exclusion criteria were a history of prior MI, a history of PCI, and lipid-lowering drug therapy. The cut-off value for a high level of CRI II was 3.36 which, in our opinion, is relatively high.

Endo et al. [27] also examined the predictive value of CRI II, but their study was performed among patients with a previous history of PCI, and who had developed CAD after a stabilisation period of 6–12 mos. That research found that CRI II was an independent contributor to late target lesion revascularisation and new lesion revascularisation, particularly in patients with an LDL-C concentration >2.59 mmol/l. In our study, we did not perform a separate analysis for each component of MACE, however the majority of those events were MI, UA, and in-stent restenosis. We demonstrated no predictive value of CRI II among patients previously diagnosed with CAD.

TG/HDL-C has been often assessed as a marker of insulin resistance, however few studies among patients with AMI have been performed. Wan et al. [28] assessed the predictive value of TG/HDL-C among patients with STEMI who underwent PCI in 30-month follow-up. That study revealed that TG/HDL-C was an independent predictor of MACE in female patients but not in males. Moreover, in a study by Chen et al. [29], also performed among patients with STEMI, individuals with higher values of TG/HDL-C had superior 30-day and 1-year clinical outcomes than patients with low values. In that study, poor outcomes were associated with incidence of diabetes but not with a high value of TG/HDL-C. Chen et al. determined that TG/HDL-C greater than 3.5 in men and 2.5 in women was high. Our results, even though performed among patients with NSTEMI, partially correspond with those of Chen et al. In our analysis, TG/HDL-C did not show significance; however, the presence of diabetes was an independent predictor of MACE in the general population and in patients with the first manifestation of CAD.

The correlation between CRI I, II, and TG/HDL-C and CAD severity has not been widely investigated. Yang et al. [30] showed significance for the correlation between CAD severity and the values of CRI I and II. On the other hand, Song et al. [31] found no significant difference in mean CRI I and TG/HDL-C among patients divided into tertiles according to the Gensini score. There was, however, a difference in mean CRI II. Additionally, CRI I and II were significant predictors of the highest tertile of the Gensini score, but, after adjustments for confounders, both indices were statistically insignificant in multivariable models. Also, TG/HDL-C was insignificant in univariate analysis. Those authors suggested that another parameter assessed in the study, apoB100/apoAI, might be used as a predictor of the severity of CAD, but no recommendation for the use of CRI I and II was given. Our study found no correlation for CAD severity with CRI II or TG/HDL-C. There was, however, a correlation between CAD and CRI I, but it was very weak with borderline significance.

### Study limitations

This study has several limitations:

- 1) a relatively short follow-up period;
- 2) insufficient information concerning patient compliance with prescribed therapy;
- 3) shortage of information concerning cause of death.

Finally, no values of the analysed lipid parameters were obtained during the follow-up period.

### Conclusions

Even though this study showed some statistically significant dependences between CRI I, CRI II, and the incidence of MACE in different subgroups of patients, we believe that CRI I and CRI II should not be used in everyday clinical practice, since their predictive value appears to be both weak and negative, and none proved to be an independent predictor of MACE. Moreover, correlation between CRI I and CRI II and severity of CAD was either insignificant or very weak. In addition, our study showed that TG/HDL-C should not be considered in patients with NSTEMI. Furthermore, neither CRI I, CRI II or TG/HDL-C was a predictor of all-cause mortality. We believe that our findings do not justify the use of these indices. However, additional, larger studies should be performed to further evaluate these parameters.

### Funding

*The study was supported by a grant from the Jagiellonian University Medical College (N41/DBS/000712 to EK).*

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 10/02/2022**

## Application: Supplementary Tables

## Application 1. Demographic and clinical characteristics of patients with and without incidence of MACE during 1-year follow-up

| Variables                                 | Patients with incidence of MACE during 1-year follow-up (n=142) | Patients with no incidence of MACE during 1-year follow-up (n=1159) | p-value |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|
| Male gender                               | 98 (69)                                                         | 774 (66.8)                                                          | 0.59    |
| Age, years*                               | 73 (64-80)                                                      | 70 (62-79)                                                          | 0.02    |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> *                  | 26.5 (24-30.1)                                                  | 27.3 (24.4-30.1)                                                    | 0.3     |
| CAD diagnosed prior to admission          | 91 (64)                                                         | 527 (45.5)                                                          | <0.01   |
| LVEF, %*                                  | 50 (40-55)                                                      | 48 (35-60)                                                          | 0.58    |
| Hypertension                              | 131 (92.2)                                                      | 1045 (90.1)                                                         | 0.4     |
| Diabetes                                  | 79 (55.6)                                                       | 469 (40.5)                                                          | <0.01   |
| Gensini score                             | 62 (27-113)                                                     | 54 (27-96)                                                          | 0.18    |
| eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> *        | 52.5 (40.3-64)                                                  | 55.6 (45-65.9)                                                      | 0.07    |
| CRI I                                     | 3.42 (2.68-4.23)                                                | 3.68 (2.9-4.61)                                                     | 0.02    |
| CRI II                                    | 1.97 (1.4-2.75)                                                 | 2.32 (1.6-3.12)                                                     | <0.01   |
| TG/HDL-C ratio                            | 1.06 (0.7-1.74)                                                 | 1.11 (0.76-1.66)                                                    | 0.3     |
| LDL-C, mmol/l*                            | 2.29 (1.62-3.17)                                                | 2.61 (1.98-3.5)                                                     | <0.01   |
| HDL-C, mmol/l*                            | 1.12 (0.88-1.42)                                                | 1.16 (0.97-1.4)                                                     | 0.45    |
| Non-HDL-C, mmol/l*                        | 2.6 (2-3.62)                                                    | 3 (2.35-3.94)                                                       | <0.01   |
| TC, mmol/l*                               | 3.98 (3.15-4.9)                                                 | 4.23 (3.55-5.15)                                                    | <0.01   |
| TG, mmol/l*                               | 1.18 (0.93-1.65)                                                | 1.28 (0.98-1.72)                                                    | 0.06    |
| Lipid-lowering therapy prior to admission | 114 (80.3)                                                      | 998 (86.1)                                                          | 0.06    |
| All-cause mortality                       | 12 (8.5)                                                        | 162 (14)                                                            | 0.07    |

Data are number (percentage) or median (interquartile range).  $p < 0.05$  was considered significant. BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; CRI, Castelli Risk Index; LVEF, left ventricular ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

## REFERENCES

- Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908-19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798
- Olamoyegun M, Oluyombo R, Asaolu S. Evaluation of dyslipidemia, lipid ratios, and atherogenic index as cardiovascular risk factors among semi-urban dwellers in Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2016;15(4):194-9. DOI: 10.4103/1596-3519.194280
- Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK, Tyagi S. Atherogenic index of plasma, Castelli risk index and atherogenic coefficient- new parameters in assessing cardiovascular risk. *International Journal of Pharmacy and Biologcal Science*. 2013;3(3):359-64. [Av. at: [https://ijpbs.com/ijpbsadmin/upload/ijpbs\\_526938e855804.pdf](https://ijpbs.com/ijpbsadmin/upload/ijpbs_526938e855804.pdf)]
- Chen Z, Chen G, Qin H, Cai Z, Huang J, Chen H et al. Higher triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio increases cardiovascular risk: 10-year prospective study in a cohort of Chinese adults. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020;11(2):475-81. DOI: 10.1111/jdi.13118
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*. 1983;51(3):606. DOI: 10.1016/S0002-9149(83)80105-2
- Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*. 1983;67(4):730-4. DOI: 10.1161/01.CIR.67.4.730
- Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting Triglycerides, High-Density Lipoprotein, and Risk of Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997;96(8):2520-5. DOI: 10.1161/01.CIR.96.8.2520
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2013;34(39):3035-87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz108
- Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the framingham offspring study: Role of lipoprotein cholesterol. *The American Journal of Cardiology*. 1980;46(4):649-54. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90516-0
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
- Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circulation Research*. 2016;118(4):547-63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
- Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis: Update and Therapeutic Implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832-44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890
- Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2015;161(1):161-72. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.036
- Calling S, Johansson S-E, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. The ratio of total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction in Women's health in the Lund area (WHILA):

- a 17-year follow-up cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):239. DOI: 10.1186/s12872-019-1228-7
16. Kunutsor SK, Zaccardi F, Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIH Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2017;24(6):600–8. DOI: 10.5551/jat.37184
17. Ding C, Chen Y, Shi Y, Li M, Hu L, Zhou W et al. Association between nontraditional lipid profiles and peripheral arterial disease in Chinese adults with hypertension. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19(1):231. DOI: 10.1186/s12944-020-01407-3
18. Yang W-S, Li R, Shen Y-Q, Wang X-C, Liu Q-J, Wang H-Y et al. Importance of lipid ratios for predicting intracranial atherosclerotic stenosis. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19(1):160. DOI: 10.1186/s12944-020-01336-1
19. Hajian-Tilaki K, Heidari B, Bakhtiari A. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratios are predictors of cardiovascular risk in Iranian adults: Evidence from a population-based cross-sectional study. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020;11(1):53–61. DOI: 10.22088/cjim.11.1.53
20. Sultani R, Tong DC, Peverelle M, Lee YS, Baradi A, Wilson AM. Elevated Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio Predicts Long-Term Mortality in High-Risk Patients. *Heart, Lung and Circulation*. 2020;29(3):414–21. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.03.019
21. Jung HW, Hong S-P, Kim K-S. Comparison of apolipoprotein B/A1 ratio, TC/HDL-C, and lipoprotein (a) for predicting outcomes after PCI. *PLOS ONE*. 2021;16(7):e0254677. DOI: 10.1371/journal.pone.0254677
22. Tian M, Li R, Shan Z, Wang DW, Jiang J, Cui G. Comparison of Apolipoprotein B/A1 ratio, Framingham risk score and TC/HDL-c for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):202. DOI: 10.1186/s12944-019-1144-y
23. Yu D, Cai Y, Qin R, Graffy J, Holman D, Zhao Z et al. Total/high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease (re)hospitalization nadir in type 2 diabetes. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(9):1745–50. DOI: 10.1194/jlr.P084269
24. Braga MFB, Casanova A, Teoh H, Dawson KG, Gerstein HC, Fitchett DH et al. Treatment gaps in the management of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in Canada. *Canadian Journal of Cardiology*. 2010;26(6):297–302. DOI: 10.1016/S0828-282X(10)70393-7
25. Zhong Z, Hou J, Zhang Q, Zhong W, Li B, Li C et al. Assessment of the LDL-C/HDL-C ratio as a predictor of one year clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stent implantation. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):40. DOI: 10.1186/s12944-019-0979-6
26. Li Z, Wen S-J, Li Z-Z, Li N, Huang J. Low-density Lipoprotein Cholesterol/High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio as Predictor of First Acute Myocardial Infarction and Major Adverse Cardiovascular Event after Intervention in Young Males. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(18):2239–41. DOI: 10.4103/0366-6999.240803
27. Endo A, Yoshida Y, Kageshima K, Sato H, Suga T, Nasu H et al. Contributors to Newly Developed Coronary Artery Disease in Patients with a Previous History of Percutaneous Coronary Intervention beyond the Early Phase of Restenosis. *Internal Medicine*. 2014;53(8):819–28. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1438
28. Wan G, Xia W, Ji L, Qin H, Zhang Y. Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio may serve as a useful predictor of major adverse coronary event in female revascularized ST-elevation myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta*. 2018;485:166–72. DOI: 10.1016/j.cca.2018.06.049
29. Chen H-C, Lee W-C, Fang H-Y, Fang C-Y, Chen C-J, Yang C-H et al. Impact of high triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio (insulin resistance) in ST-segment elevation myocardial infarction. *Medicine*. 2020;99(43):e22848. DOI: 10.1097/MD.00000000000022848
30. Yang D, Liu X, Xiang M. The Correlation between Lipids Ratio and Degree of Coronary Artery Stenosis: High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. 2011;18(2):53–6. DOI: 10.2165/11593480-000000000-00000
31. Song Y, Yang Y, Zhang J, Wang Y, He W, Zhang X et al. The apoB100/apoA1 ratio is independently associated with the severity of coronary heart disease: a cross sectional study in patients undergoing coronary angiography. *Lipids in Health and Disease*. 2015;14(1):150. DOI: 10.1186/s12944-015-0155-6

İbrahim Saraç<sup>1</sup>, Gökhan Tonkaz<sup>2</sup>, Emrah Aksakal<sup>1</sup>, Faruk Aydınılmaz<sup>1</sup>, Kaan Alişar<sup>2</sup>, Sıdar Şiyar Aydın<sup>3</sup>, Selim Aydemir<sup>4</sup>, Remziye Doğan<sup>5</sup>, Oktay Gülcü<sup>1</sup>, Kamuran Kalkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Erzurum Education and Research Hospital, Department of Cardiology, Erzurum, Turkey.

<sup>2</sup> University of Health Sciences, Erzurum Education and Research Hospital, Department of Radiology, Erzurum, Turkey

<sup>3</sup> Doğubeyazıt State Hospital, Department of Cardiology, Ağrı, Turkey

<sup>4</sup> Mareşal Çakmak State Hospital, Department of Cardiology, Erzurum, Turkey.

<sup>5</sup> Düzce State Hospital, Department of Cardiology, Düzce, Turkey.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN PERICARDIAL EFFUSION AND PULMONARY INVOLVEMENT, PROGNOSIS, MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Aim</i>                  | Comprehensive studies on the coexistence of COVID-19 and pericardial effusion (PEff) are limited. In this study, we investigated the relationship between pneumonia severity and PEff, predisposing factors, and the effect of PEff on clinical prognosis and mortality in COVID-19 patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Material and methods</i> | Between March and November 2020, 5 575 patients were followed up in our pandemic hospital due to COVID-19. 3 794 patients with positive polymerase chain reaction (PCR) test results and thorax-computerized tomography (CT) imaging at admission were included in the study. The clinical and demographic characteristics, CT images, hematological and biochemical parameters of these patients were retrospectively examined. Pulmonary involvement of 3794 patients was divided into three groups and its relationship with PEff was investigated retrospectively.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Results</i>              | There were 560 patients who did not have pulmonary involvement, 2 639 patients with pulmonary involvement below 50%, and 595 patients with 50% or more pulmonary involvement. As pulmonary involvement or the severity of the disease increased, male gender and advanced age become statistically significant. The mean age of patients with PEff was higher, and PEff was more common in males. Patients with PEff had more comorbid diseases and significantly elevated serum cardiac and inflammatory biomarkers. The need for intensive care and mortality rates were higher in these patients. While the in-hospital mortality rate was 56.9% in patients with PEff and pulmonary involvement above 50%, in-hospital mortality rate was 34.4% in patients with pulmonary involvement above 50% and without PEff ( $p < 0.001$ ). The presence of PEff during admission for COVID-19 disease, the appearance of PEff or increase in the degree of PEff during follow-up were closely related to mortality and prognosis. |
| <i>Conclusion</i>           | As the severity of pulmonary involvement or the clinical severity of the disease increased, PEff occurred in patients or the degree of PEff increased. The clinical prognosis of patients presenting with PEff was quite poor, and the frequency of intensive care admissions and mortality were significantly higher. PEff was an important finding in the follow-up and management of patients with COVID-19, and it reflected the clinical prognosis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Keywords</i>             | COVID-19; pericardial effusion; clinical prognosis; pneumonia severity                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>For citations</i>        | İbrahim Saraç, Gökhan Tonkaz, Emrah Aksakal, Faruk Aydınılmaz, Kaan Alişar, Sıdar Şiyar Aydın, Selim Aydemir, Remziye Doğan, Oktay Gülcü, Kamuran Kalkan. The relationship between pericardial effusion and pulmonary involvement, prognosis, mortality in COVID-19 patients. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(9):67–73. [Russian: Ибрагим Сарач, Гекхан Тонказ, Эмра Аксакал, Фарук Айдынлымаз, Каан Алишар, Сидар Шияр Айдын, Селим Айдемир, Ремзие Доган, Октай Гюльджю, Камуран Калкан. Взаимосвязь между перикардальным выпотом и поражением легких, его ассоциации с прогнозом и смертностью у пациентов с COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):67–73].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Corresponding Author</i> | İbrahim Saraç, drsaracc@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### Introduction

The 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic continues around the world, and tens of thousands of people continue to die from this disease or its complications [1]. Patients with cardiovascular disease (CVD) or with increased cardiovascular risk factors are more susceptible to development of major clinical complications of COVID-19 [2]. One of these conditions is pericardial effusion (PEff),

which is the most common clinical presentation of pericardial diseases. PEff can be a complication of lung parenchyma infections, pleural infections, and some other diseases, and it is often seen as acute viral pericarditis [3]. The effect of SARS-CoV-2 in the pericardium occurs by a direct cytotoxic and/or immune-mediated mechanism [4]. In a study that examined a limited number of patients, the incidence of PEff in COVID-19 patients was approximately 5% [5].

In another study, patients with severe/critical COVID-19 had a higher incidence of PEff than patients with mild disease. In addition, a relationship between the presence of PEff and the severity of the disease was found [6]. In fact, extensive studies on the coexistence of COVID-19 and PEff are limited. The main purpose of this study was to investigate the relationship between pneumonia severity and PEff in COVID-19 patients, as well as the predisposing factors, and the effect of PEff on the clinical prognosis and mortality.

## Material and Methods

### Patients

Polymerase chain reaction (PCR) tests were routinely performed to diagnose COVID-19 in all patients. A combined swab sample was taken in accordance with the specified procedures in all patients admitted to the emergency department [7]. The patients were managed in accordance with the guidelines published by the Turkish Ministry of Health on the use of thoracic computerized tomography (CT) in COVID-19 patients.

These guidelines refer to large-scale, comprehensive studies [8]. Between March and November 2020, 5 575 patients were followed up in our pandemic hospital due to COVID-19. The PCR test results of 1 160 patients were negative. 505 patients with positive PCR test results did not have chest CT imaging. An additional 116 patients with lung malignancy, a history of lobectomy, tuberculosis, or atelectasis, or who were under treatment for a recent diagnosis of pleural effusion, PEff, and non-COVID-19 pneumonia were excluded. Thus, a total of 3 794 COVID-19 patients with CT imaging at admission were included in this retrospective study. The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration and with the approval of the local ethics committee.

### The treatment management of the patient

The patients were treated according to the treatment guidelines published by the Ministry of Health. All patients were given favipiravir 2×1 600 mg loading doses followed by 2×600 mg maintenance doses for 5–10 days. Patients with oxygen desaturation and lung involvement were given 6 mg/day IV dexamethasone or equivalent 40 mg/day prednisone, or 32 mg methylprednisolone for 5–10 days. Patients who developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) were given 250 mg/day methylprednisolone or pulse steroid (1 000 mg prednisolone) for 3 days. Subsequently, 6 mg/day dexamethasone or 0.5–1 mg/kg/day prednisolone was given as maintenance. In patients who did not respond to this treatment, or in patients with macrophage activation syndrome (MAS), or in patients with findings of rapidly progressive MAS, monoclonal antibodies (MABs), 4–8 mg/kg IV infusion, or 400 mg standard IV single dose, or two doses

within 12 hrs, not to exceed a maximum of 800 mg was administered. Appropriate empirical antimicrobial therapy (beta-lactam, macrolide, quinolone) was initiated if clinical imaging or microbiological examination showed signs of sepsis or findings suggestive of secondary bacterial infection. Prophylactic low molecular weight heparin was given to patients without contraindications [9].

### Pericardial Effusion

CT was accepted as the imaging modality for the evaluation of PEff. The smallest amount of pericardial fluid detectable by CT is approximately 10 ml [10]. The presence of >4 mm of fluid between both pericardial layers on CT is considered abnormal. In this study, the classification of PEff size in CT was performed as in the classification model according to transthoracic echocardiography (TTE) [3].

The severity of pulmonary involvement on CT. Assessment and patients groups. Chest CT severity score

In some studies, the clinical classification, i.e., mild, widespread, severe or critical illness, formed as a result of visual, semiquantitative evaluation of patients with COVID-19 pneumonia according to CT findings was compatible with the prognosis [6, 11, 12]. This method is an adaptation of a method previously used to describe CT findings that correlated with clinical and laboratory parameters in post-severe acute respiratory syndrome (SARS) patients, and the percentage of involvement of each 5 lung lobes was calculated semi-quantitatively, i.e., visually [11–16].

In the current study, two radiologists, who were blinded to the clinical data, evaluated the CT findings in consensus as in previous, similar studies [17, 18]. The chest severity score (CT-SS, potential values from 0 to 20) was computed by summing up individual scores from 5 lung lobes; scores of 0, 1, 2, 3, or 4 were assigned, respectively, for each region if parenchymal opacification involved 0%, 1%–25%, 25%–50%, ≥50%–75%, or 75%–100% of that region. Patients without pulmonary involvement were classified as Group 1, those with pulmonary involvement below 50% were classified as Group 2 (minimal and mild involvement), and those with pulmonary involvement ≥50% were classified as Group 3 (moderate and severe involvement). An interobserver discrepancy was observed in the evaluation of the CT of 87 patients. The final decision on the pulmonary involvement of these patients was made based on the CT of those who recently had another CT or the clinical manifestations of those who did not have another CT.

### Chest CT scan

All CT images of lung parenchyma were reviewed at a window width and level of 1 000 to 2 000 Hounsfield units (HU) and –700 to –500 HU, respectively. Chest CT imaging was performed using a Toshiba Aquilion 64-detector CT scan-

ner (Otagawa, Japan). All patients were examined in the supine position, and CT images were acquired during a single inspiratory breath-hold. The scanning range was from the apex of the lung to the costophrenic angle. CT scan parameters were: x-ray tube parameters 120 kVp, 110–270 mAs, and FoV 400 mm; section thickness 5 mm.

### Statistical Analysis

All data were analyzed with SPSS 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Categorical variables are presented as number (%), and continuous variables are presented as median (interquartile range (IQR)). Baseline characteristics were classified according to predefined subgroups and evaluated via appropriate statistical tests. Chi-square tests statistical tests were used for categorical variables. Mann–Whitney U tests for continuous variables with non-normal distribution and Kruskal Wallis-H tests were used for the analysis of variables in three groups with non-normal distributions. A regression analysis was performed on the statistically significant variables obtained from a univariate analysis, and independent predictors of in-hospital mortality were investigated. To investigate the relationship of tomographic variables with mortality, these variables were included in the regression analysis. A  $p$  value  $\leq 0.05$  was considered significant.

### Results

In our study, there were 560 patients (group 1) who did not have pulmonary involvement, 2639 patients (group 2) with pulmonary involvement below 50%, and 595 patients (group 3) with 50% or more pulmonary involvement. The median age of group 1 was 47, group 2 was 63, and group 3 was 70 ( $p < 0.001$ ). The rate of male patients was 45.4% in the 1st group, 47.9% in the 2nd group and 58.2% in the third group ( $p < 0.001$ ). The baseline cardiac and noncardiac comorbidities of the patients, laboratory data at the time of admission to the emergency department, pericardial and pleural involvement rates according to the severity of pulmonary involvement, as well as the need for intensive care and mortality rates during follow-up are given in Table 1. Presence of PEff according to the degree of pulmonary involvement, respectively; 0.7% in group 1, 2.3% in group 2, and 13.3% in group 3. In addition, when the intensive care needs of these patients in their follow-up are examined; It was observed as 5.4% in group 1, 11.3% in group 2 and 47.6% in group 3. The total mortality rates of these patients during the hospitalization were 1.6% in the 1st group, 8.5% in the 2nd group, and 37.5% in the 3rd group (Table 1).

Group 1 (560 patients) did not receive steroid treatment. Steroid therapy was routinely started for patients with hypoxia and pulmonary involvement [Groups 2 (2639 pa-

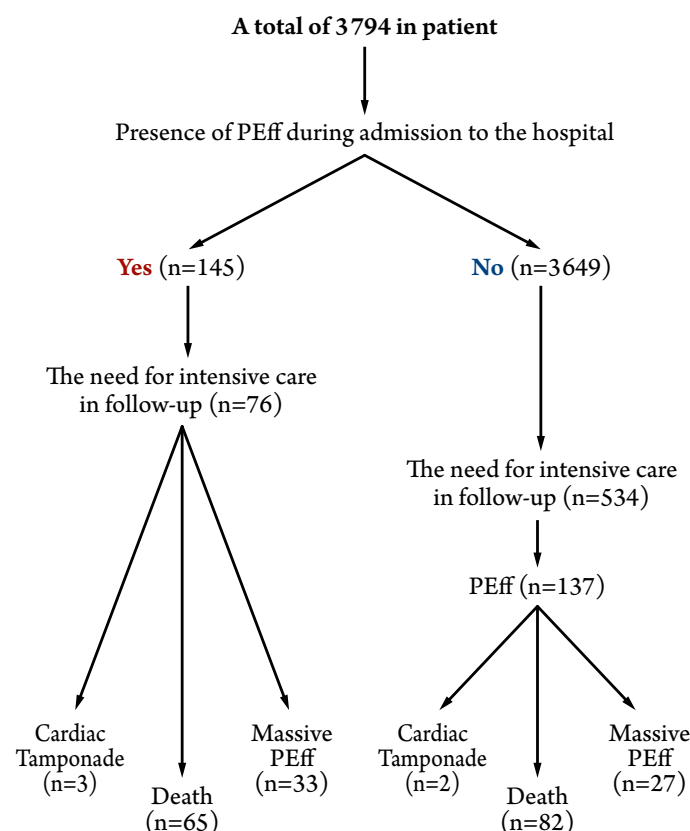
tients) and 3 (595 patients)]. Data of the patients that needed intensive care and that received pulse steroid and monoclonal antibodies (MABs) treatment during their follow-up are shown in Tables 1 and 2. In terms of mortality and need for pulse steroid and MABs treatment, there was no statistically significant difference between Groups 2 and 3 (Table 1), although pulse steroid and MABs treatment tended to be higher in the PEff group (Table 2).

PEff was present in 145 of the patients. The clinical characteristics, demographic data, laboratory parameters, need for intensive care during follow-up, and mortality rates of the groups, separated according to the presence of PEff, are presented in Table 2. In the group with PEff, cardiac and non-cardiac comorbidities, laboratory findings showing the severity of COVID-19 pneumonia at admission, rates of pulmonary involvement, need for intensive care hospitalization and total mortality were found to be statistically significant.

Of the 145 patients with PEff, 76 needed intensive care, and 65 died. In addition, PEff was observed in 137 of 534 patients that did not have PEff at admission and needed intensive care during their follow-up (Figure 1).

In addition, the relationship between pulmonary involvement and the presence of PEff and pleural effusion and mortality is shown in Table 3. These parameters were evaluated by regression analysis. Lung involvement, presence of PEff,

**Figure 1.** The frequency of PEff and clinical course of patients during and after admission to the hospital



**Table 1. Patient characteristics according to the degree of pulmonary involvement**

| Variable                              | Group 1<br>Pulmonary Involvement (None)<br>(n=560) | Group 2<br>Pulmonary Involvement (<50%)<br>(n=2 639) | Group 3<br>Pulmonary Involvement (≥50%)<br>(n=595) | p Value |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|
| Age (yr)                              | 47 (31-63)                                         | 63 (52-73)                                           | 70 (63-78)                                         | <0.001  |
| Gender/Male                           | 254 (45.4)                                         | 1265 (47.9)                                          | 346 (58.2)                                         | <0.001  |
| HT                                    | 151 (27)                                           | 1316 (49.9)                                          | 371 (62.4)                                         | <0.001  |
| DM                                    | 76 (13.6)                                          | 756 (28.6)                                           | 194 (32.6)                                         | <0.001  |
| CAD                                   | 63 (11.3)                                          | 560 (21.2)                                           | 184 (30.9)                                         | <0.001  |
| HF                                    | 19 (3.4)                                           | 130 (4.9)                                            | 69 (11.6)                                          | <0.001  |
| COPD                                  | 52 (9.3)                                           | 346 (13.1)                                           | 96 (16.1)                                          | 0.002   |
| CVD                                   | 6 (1.1)                                            | 55 (2.1)                                             | 11 (1.8)                                           | 0.279   |
| AF                                    | 21 (3.8)                                           | 142 (5.4)                                            | 51 (8.6)                                           | <0.001  |
| HL                                    | 34 (6.1)                                           | 346 (13.1)                                           | 83 (14)                                            | <0.001  |
| CRF                                   | 14 (2.5)                                           | 61 (2.3)                                             | 22 (3.7)                                           | 0.153   |
| <b>Laboratory Values</b>              |                                                    |                                                      |                                                    |         |
| Hb (g/dl)                             | 13.65 (12.67–14.9)                                 | 13.4 (12.36–14.47)                                   | 13 (11.4–14.2)                                     | <0.001  |
| Wbc (10 <sup>3</sup> /μl)             | 6.21 (4.64–7.82)                                   | 6.71 (5.23–8.97)                                     | 8.73 (6.67–11.61)                                  | <0.001  |
| Neutrophilcount (10 <sup>3</sup> /μl) | 3.74 (2.59–5.24)                                   | 4.7 (3.38–6.91)                                      | 7.02 (4.99–9.96)                                   | <0.001  |
| Lymphocytecount (10 <sup>3</sup> /μl) | 1.52 (1.19–2.09)                                   | 1.24 (0.89–1.68)                                     | 0.85 (0.6–1.29)                                    | 0.033   |
| Plateletcount (10 <sup>3</sup> /μl)   | 225 (186–269)                                      | 230 (184–287)                                        | 225 (172–293)                                      | 0.06    |
| ALT (U/l)                             | 27.1 (18–37.4)                                     | 32 (22–50.5)                                         | 37.5 (23.9–60.4)                                   | <0.001  |
| Ferritin (ng/ml)                      | 108.7 (38.4–238.4)                                 | 264.6 (123.8–529.1)                                  | 516.7 (247.5–913.3)                                | <0.001  |
| CRP (mg/l)                            | 5.13 (3.14–21.06)                                  | 33.3 (12.9–65.8)                                     | 68.7 (39.8–119)                                    | <0.001  |
| D-dimer (μg/ml)                       | 190 (56–474)                                       | 330 (91–1017)                                        | 1307 (327–4786)                                    | <0.001  |
| Procalcitonin (ng/ml)                 | 0.07 (0.02–0.3)                                    | 0.09 (0.02–0.44)                                     | 0.33 (0.07–1.13)                                   | 0.205   |
| SO <sub>2</sub> (pulse oximeter,%)    | 90.2 (87.2–94.7)                                   | 83.1 (72.6–89.1)                                     | 76.1 (60.3–84.5)                                   | <0.001  |
| Troponin I (ng/ml)                    | 0.004 (0.002–0.019)                                | 0.009 (0.002–0.05)                                   | 0.05 (0.009–0.43)                                  | <0.001  |
| Creatinine (mg/dl)                    | 0.8 (0.66–0.97)                                    | 0.87 (0.73–1.1)                                      | 0.99 (0.78–1.33)                                   | <0.001  |
| Albumin (g/l)                         | 4.1 (3.8–4.4)                                      | 3.82 (3.5–4.1)                                       | 3.35 (3.02–3.7)                                    | <0.001  |
| <b>CT Findings</b>                    |                                                    |                                                      |                                                    |         |
| Pericardial Effusion                  | 4 (0.7)<br>massive: 0                              | 62 (2.3)<br>massive: 3                               | 79 (13.3)<br>massive: 6                            | <0.001  |
| Pleural Effusion                      | 19 (3.4)                                           | 172 (6.5)                                            | 193 (32.4)                                         | <0.001  |
| CT-SS                                 | 0                                                  | 6 (4.8)                                              | 13 (11-14)                                         | <0.001  |
| <b>DiseaseProgression</b>             |                                                    |                                                      |                                                    |         |
| Needfor ICU                           | 30 (5.4)                                           | 297 (11.3)                                           | 283 (47.6)                                         | <0.001  |
| In-hospitalMortality                  | 9 (1.6)                                            | 225 (8.5)                                            | 223 (37.5)                                         | <0.001  |
| <b>Treatmentin ICU and Mortality</b>  |                                                    |                                                      |                                                    |         |
| PulseSteroid                          | 0                                                  | 119 (40.1)                                           | 137 (48.4)                                         | 0.192   |
| MortalitywithPulseSteroid             | 0                                                  | 68 (57.1)                                            | 89 (64.9)                                          | 0.264   |
| MABs                                  | 0                                                  | 43 (14.5)                                            | 52 (18.4)                                          | 0.525   |
| MortalitywithMABs                     | 0                                                  | 25 (58.1)                                            | 34 (65.4)                                          | 0.378   |

Data are number (%) or median (IQR). HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; CAD, coronary artery disease; HF, heart failure COPD, chronic obstructive pulmonary disease, CVD, cerebrovascular disease; AF, atrial fibrillation; HL, hyperlipidemia; CRF, chronic renal failure; ASA, acetylsalicylic acid; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, beta blocker; CCB, calcium channel blockers; Hb, hemoglobin; Htc, hematocrit; Wbc, white blood cell; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; SO<sub>2</sub>, oxygen saturation; Na, sodium; K, potassium; INR, international normalized ratio; TG, triglycerides; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; CT-SS, computerized tomography severity score; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MABs, monoclonal antibodies.

and presence of pleural effusion were independent predictors of mortality ( $p < 0.001$ , 0.019, and  $< 0.001$ , respectively).

## Discussion

Pericardial diseases typically caused by viruses include pericarditis, PEff and pericardial tamponade (PT). The ex-

act pathophysiological mechanism of pericardial involvement in COVID-19 patients has not been fully elucidated. Although SARS-COV-2 shows cardiotropic properties, there is no strong evidence of direct infection and damage to the pericardium and myocardium. The systemic inflammatory reaction caused by the virus is thought to be respon-

Table 2. Baseline characteristics according to the presence or absence of pericardial effusion

| Variable                                            | Pericardial Effusion (–) (n=3649)                           | Pericardial Effusion (+) (n=145)                      | p value |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|
| Age (yr)                                            | 63 (49–73)                                                  | 72 (65–79)                                            | <0.001  |
| Gender/Male                                         | 1791 (49.1)                                                 | 74 (51)                                               | 0.652   |
| HT                                                  | 1737 (47.6)                                                 | 101 (69.7)                                            | <0.001  |
| DM                                                  | 969 (26.6)                                                  | 57 (39.3)                                             | 0.001   |
| CAD                                                 | 749 (20.5)                                                  | 58 (40)                                               | <0.001  |
| HF                                                  | 172 (4.7)                                                   | 46 (31.7)                                             | <0.001  |
| COPD                                                | 453 (12.4)                                                  | 41 (28.3)                                             | <0.001  |
| CVD                                                 | 69 (1.9)                                                    | 3 (2.1)                                               | 0.878   |
| AF                                                  | 193 (5.3)                                                   | 21 (14.5)                                             | <0.001  |
| HL                                                  | 440 (12)                                                    | 23 (15.9)                                             | 0.170   |
| CRF                                                 | 86 (2.4)                                                    | 11 (7.6)                                              | <0.001  |
| <b>Laboratory Values</b>                            |                                                             |                                                       |         |
| Hb (g/dl)                                           | 13.4 (12.3–14.5)                                            | 12.6 (10.9–14.1)                                      | <0.001  |
| Wbc (10 <sup>3</sup> /μl)                           | 6.84 (5.26–9.18)                                            | 8.54 (6.19–10.74)                                     | <0.001  |
| Neutrophilcount (10 <sup>3</sup> /μl)               | 4.78 (3.35–7.15)                                            | 6.51 (4.57–9.45)                                      | <0.001  |
| Lymphocytecount (10 <sup>3</sup> /μl)               | 1.24 (0.86–1.70)                                            | 0.82 (0.57–1.26)                                      | <0.001  |
| Plateletcount (10 <sup>3</sup> /μl)                 | 229 (184–285.7)                                             | 215.3 (160.8–275)                                     | 0.007   |
| ALT (U/l)                                           | 31.6 (21.5–50)                                              | 32.4 (21.8–54.5)                                      | <0.001  |
| Ferritin (ng/ml)                                    | 260.4 (115.6–552.3)                                         | 414.4 (166.5–926.3)                                   | <0.001  |
| CRP (mg/l)                                          | 32.9 (10.6–70)                                              | 66.2 (34.7–120.8)                                     | <0.001  |
| D-dimer (μg/ml)                                     | 350 (96.7–1147)                                             | 1091 (252–4557)                                       | <0.001  |
| Procalcitonin (ng/ml)                               | 0.1 (0.023–0.49)                                            | 0.57 (0.13–1.84)                                      | <0.001  |
| SO <sub>2</sub> (pulse oximeter,%)                  | 85.4 (75.4–90.6)                                            | 78.2 (64.5–86.3)                                      | 0.006   |
| Troponin I (ng/ml)                                  | 0.01 (0.002–0.08)                                           | 0.07 (0.01–0.61)                                      | <0.001  |
| Creatinine (mg/dl)                                  | 0.87 (0.73–1.09)                                            | 1.15 (0.85–1.62)                                      | <0.001  |
| Albumin (g/dl)                                      | 3.8 (3.44–4.13)                                             | 3.37 (3.05–3.71)                                      | <0.001  |
| <b>CT Findings</b>                                  |                                                             |                                                       |         |
| Pulmonaryinvolvement                                | None: 556 (15.2)<br>< 50%: 2577 (70.6)<br>≥ 50%: 516 (14.1) | None: 4 (2.8)<br>< 50%: 62 (42.8)<br>≥ 50%: 79 (54.5) | <0.001  |
| Pleural Effusion                                    | 302 (8.3)                                                   | 82 (52.6)                                             | <0.001  |
| CT-SS                                               | 6 (4–8)                                                     | 11 (6–16)                                             | <0.001  |
| <b>DiseaseProgression</b>                           |                                                             |                                                       |         |
| Needfor ICU                                         | 534 (14.6)                                                  | 76 (52.4)                                             | <0.001  |
| In-hospital Mortality                               | 392 (10.7)                                                  | 65 (44.8)                                             | <0.001  |
| Pulmonary Involvement (n)/<br>In-hospital Mortality | ≥50%: 516/178 (34.4)<br>< 50%: 2577/207 (8)                 | ≥50%: 79/45 (56.9)<br>< 50%: 62/18 (29)               | <0.001  |
| <b>Treatment in ICU and Mortality</b>               |                                                             |                                                       |         |
| PulseSteroid                                        | 215 (40.3)                                                  | 41 (53.9)                                             | 0.088   |
| Mortality with Pulse Steroid                        | 122 (56.7)                                                  | 25 (60.9)                                             | 0.370   |
| MABs                                                | 75 (14.1)                                                   | 20 (26.3)                                             | 0.063   |
| Mortality with MABs                                 | 46 (61.3)                                                   | 13 (65)                                               | 0.875   |

Data are number (%) or median (IQR). HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; CAD, coronary artery disease; HF, heart failure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cerebrovascular disease; AF, atrial fibrillation; HL, hyperlipidemia; CRF, chronic renal failure; ASA, acetylsalicylic acid; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, beta blocker; CCB, calcium channel blockers; Hb, hemoglobin; Htc, hematocrit; Wbc, white blood cell; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; SO<sub>2</sub>, oxygen saturation; Na, sodium; K, potassium; INR, international normalized ratio; TG, triglycerides; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; CT-SS, computerized tomography severity score; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MABs, monoclonal antibodies.

sible for cardiac involvement, including pericarditis. In addition, pericardial involvement is associated with endothelial damage resulting from increased inflammation [19].

The pericardium normally contains a small amount (15–50 ml) of fluid [20]. While patients with PEff may occasionally

be asymptomatic, sometimes they present with general condition disorder and hemodynamic disorder [21, 22]. The effect of PEff on the incidence and clinical prognosis of PEffas related to the severity of the disease or the stage of pulmonary involvement has not yet been demonstrated in large series [23].

**Table 3. Univariate and multivariate analysis for mortality of COVID-19 patients.**

| Variables             | Univariate OR, 95 CI% | p value | Multivariate OR, 95 CI% | p value |
|-----------------------|-----------------------|---------|-------------------------|---------|
| Pulmonary Involvement | 6.43 (5.18–7.97)      | <0.001  | 4.06 (3.20–5.14)        | <0.001  |
| Pericardial Effusion  | 5.68 (4.00–8.05)      | <0.001  | 1.66 (1.08–2.55)        | 0.019   |
| Pleural Effusion      | 9.58 (7.53–12.19)     | <0.001  | 5.64 (4.31–7.38)        | <0.001  |

OR, oddsratio; CI, confidence interval.

In our study, as pulmonary involvement or the severity of the disease increased, male gender and advanced age became statistically significant. In fact, the importance of age, gender and comorbidity in the progression of the disease is now well known [24, 25]. In all three groups of the current study, cardiovascular disease and other comorbidities were observed more frequently in patients with increased severity of pulmonary involvement, consistent with the literature [26]. In this study, as in the literature, markers such as lymphocyte number and percentage, d-dimer, ferritin, C-reactive protein (CRP) and troponin had a statistically significant relationship in patients with severe disease and pulmonary involvement. Again, consistent with the literature [27], a close relationship was observed between the severity of pulmonary involvement, i.e., with high CT-SS and adverse clinical prognosis and mortality. Also, statistical significance was observed in patients with PEff or age, gender, comorbidities such as HT, CAD, CHF, CRF, DM, and cardiac and serum inflammatory biomarkers, as previously reported [28].

In our study, pulmonary involvement, pleural effusion, need for intensive care and in-hospital death were more common in PEff patients. Other studies have shown a higher incidence of PEff in COVID-19 patients with severe and critical illnesses than in non-critical patients [6, 15]. In the current study, the in-hospital mortality rate was 56.9% in Group 3 patients with PEff, but it was 34.4% in Group 3 patients without PEff. As seen in this study, the severity of pulmonary involvement and the presence of conditions such as PEff and pleural effusion provide important information on the progression of the disease. Although the rate of massive effusion was low in patients with PEff, the need for intensive care was seen at the rate of 50% during their follow-up, and the degree of effusion increased in approximately one third of the patients and progressed to a serious effusion. As it is known, the prevalence of pulmonary involvement is the main find-

ing that determines mortality and prognosis in patients with COVID-19. In our study, we found that the presence of PEff, as well as the severity of pulmonary involvement and other specific accompanying findings, were closely associated with mortality and prognosis. In the regression analysis, we found that PEff is an independent predictor of mortality in addition to pulmonary involvement and pleural effusion.

## Conclusion

As the severity of pulmonary involvement increased and the clinical severity of the disease increased, PEff occurred or the degree of PEff increased. For this reason, it appears that PEff should not be ignored when evaluating CT findings of COVID-19 patients. The degree of PEff is an important finding that should be considered in making appropriate treatment plans and for predicting the course of the disease.

## Limitations

First, this study was designed retrospectively, and the data were obtained from files or electronic records. Due to the COVID-19 pandemic, a significant proportion of patients did not have TTE. At the beginning of the COVID-19 pandemic, patients were not administered routine TTE for the etiology of dyspnea, and a significant proportion of inpatients did not have TTE. Therefore, retrospective evaluation of PEff was made with the findings in CT.

Patient comorbidities and the additional prescribed drugs generally differed. Patients in the intensive care unit received standard antiviral and steroid therapy, and the dose and duration of use were different. Thus, the effect of these agents on the course of PEff could not be evaluated.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 10/01/2022**

## REFERENCES

1. Pareek M, Singh A, Vadlamani L, Eder M, Pacor J, Park J et al. Relation of Cardiovascular Risk Factors to Mortality and Cardiovascular Events in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (from the Yale COVID-19 Cardiovascular Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2021;146:99–106. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.01.029
2. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):831–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
3. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J et al. 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). *European Heart Journal*. 2015;36(42):2921–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
4. Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, Weinmann AJ, Bhargava P, Basir MB. Cardiac Tamponade Secondary to COVID-19.

- JACC: Case Reports. 2020;2(9):1326–30. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.04.009
5. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Investigative Radiology*. 2020;55(5):257–61. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000670
6. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Investigative Radiology*. 2020;55(6):327–31. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000672
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
8. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172–80. DOI: 10.1148/radiol.2020201365
9. T.C. The Ministry of Health. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) adult patient treatment. Av. at: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedavi-12042022pdf.pdf>.
10. Ovchinnikov V.I. Computerized tomography of pericardial diseases. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 1996;1:10–5. [Russian: Овчинников В.И. Компьютерная томография заболеваний перикарда. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1996;1:10–5. PMID: 8644463]
11. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202–7. DOI: 10.1148/radiol.2020200230
12. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European Radiology*. 2020;30(8):4407–16. DOI: 10.1007/s00330-020-06817-6
13. Ufuk F, Savaş R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(4):664–78. DOI: 10.3906/sag-2004-331
14. Chang Y-C, Yu C-J, Chang S-C, Galvin JR, Liu H-M, Hsiao C-H et al. Pulmonary Sequelae in Convalescent Patients after Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation with Thin-Section CT. *Radiology*. 2005;236(3):1067–75. DOI: 10.1148/radiol.2363040958
15. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200047. DOI: 10.1148/ryct.2020200047
16. Sayeed S, Faiz BY, Aslam S, Masood L, Saeed R. CT Chest Severity Score for COVID 19 Pneumonia: A Quantitative Imaging Tool for Severity Assessment of Disease. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2021;31(4):388–92. DOI: 10.29271/jcpsp.2021.04.388
17. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712
18. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):964. DOI: 10.1186/s12879-019-4592-0
19. Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, Imazio M, Klein AL. Pericardial Diseases in COVID19: a Contemporary Review. *Current Cardiology Reports*. 2021;23(7):90. DOI: 10.1007/s11886-021-01519-x
20. Delille JP, Hernigou A, Sene V, Chatellier G, Boudeville JC, Chalande P et al. Maximal thickness of the normal human pericardium assessed by electron-beam computed tomography. *European Radiology*. 1999;9(6):1183–9. DOI: 10.1007/s003300050814
21. Farina A, Uccello G, Spreafico M, Bassanelli G, Savonitto S. SARS-CoV-2 detection in the pericardial fluid of a patient with cardiac tamponade. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;76:100–1. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.045
22. Talal Asif, Kameel Kassab, Fady Iskander, Tareq Alyousef. Acute Pericarditis and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19: A Therapeutic Challenge. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020;7(6):001701. DOI: 10.12890/2020\_001701
23. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology*. 2020;17(6):701–9. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.03.006
24. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(10):2189–203. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024
25. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Research Reviews*. 2021;65:101205. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205
26. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ageing*. 2020;12(13):12493–503. DOI: 10.18632/aging.103579
27. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Mangano L et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *European Radiology*. 2020;30(12):6808–17. DOI: 10.1007/s00330-020-07033-y
28. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2020;47(5):1275–80. DOI: 10.1007/s00259-020-04735-9

Цой Е. И., Фальковская А. Ю., Евтушенко В. В., Мордовин В. Ф.

Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

## СЛУЧАЙ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИКСОМЫ СЕРДЦА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

В статье представлен клинический случай – проведение экстренного хирургического вмешательства по жизненным показаниям у женщины 69 лет с миксомой левого предсердия с быстрым морфологическим и клиническим прогрессированием на фоне перенесенной инфекции COVID-19 и ремиссии рака молочной железы. Однако сопутствующее тромбофилическое состояние (вероятно, вторичное) способствовало развитию осложнения в раннем послеоперационном периоде в виде тромбоза устья верхней полой вены, в связи с чем было проведено повторное оперативное вмешательство в объеме тромбэктомии, что привело к стабилизации состояния больной.

**Для цитирования** Tsoi E.I., Falkovskaya A.Yu., Evtushenko V.V., Mordovin V.F. A case of clinically malignant rapid-progressive cardiac myxoma after COVID-19 infection. *Kardiologiya*. 2022;62(9):74–78. [Russian: Случай быстро прогрессирующей миксомы сердца со злокачественным клиническим течением после инфекции COVID-19. Цой Е.И., Фальковская А.Ю., Евтушенко В.В., Мордовин В.Ф. *Кардиология*. 2022;62(9):74–78].

**Ключевые слова** Миксома сердца; опухоли сердца; синдром Карни; рак молочной железы; COVID-19

**Автор для переписки** Цой Екатерина Игоревна. E-mail: haksen\_sgmu@mail.ru

**М**иксома сердца – самое распространенное новообразование среди всех опухолей данной локализации. В 70–80% случаев миксома обнаруживается в левом предсердии, чаще у женщин [1]. Внутрисердечные образования могут протекать как клинически доброкачественно и случайно обнаруживаться визуализирующими методами, так и клинически злокачественно, приводя к жизнеугрожающим состояниям вплоть до летального исхода [2].

В статье представлен клинический случай быстро прогрессирующей миксомы сердца с клинической картиной клапанной обструкции, тенденцией к развитию жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений и высоким риском внезапной сердечной смерти на фоне перенесенной инфекции COVID-19. Только экстренное хирургическое лечение позволило спасти жизнь больной. Данный опыт будет полезен практикующему врачу в плане своевременного принятия решений о применении визуализирующих методов обследования у симптомных кардиологических и пульмонологических пациентов и выбора тактики их ведения с учетом сопутствующей патологии.

Пациентка, 69 лет, госпитализирована в отделение артериальных гипертензий НИИ Кардиологии Томского НИМЦ в 2021 г. Жалобы на одышку смешанного характера и ощущение сердцебиения при ходьбе на 100 м или подъеме на 1 лестничный пролет, купирующиеся покоем. Медикаментозно скорректированная гипертоническая болезнь в течение 10 лет с максимальным уровнем артериального давления (АД) 200/100 мм рт. ст. Хронический аутоиммунный тиреоидит, многоузловой зоб, эутиреоз на фоне приема заместительной гормональной те-

рапии (L-тироксин 100 мкг). Кисты почек. Мастэктомия слева по поводу рака молочной железы St IIa, T1N1M0, гр. III в 2014 г.

В анамнезе около 2 лет беспокоит одышка смешанного характера, чувство «нехватки воздуха» при умеренной физической нагрузке. Пациентка отмечает снижение толерантности к физической нагрузке с лета 2020 г. В октябре 2020 г. перенесла двустороннюю полисегментарную пневмонию, вызванную новым коронавирусом SARS-CoV-2 (с поражением 30% легких), с непродуктивным кашлем, отеками нижних конечностей, выраженной астенией, состоянием ортопноэ, лечение по поводу COVID-19 получала в стационаре. После выписки в связи с прогрессированием одышки и появлением пресинкопальных состояний обратилась к кардиологу. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) выявлено образование в левом предсердии 38×29 мм. По месту жительства проводилась инвазивная коронарная ангиография, атеросклероза коронарных артерий не выявлено. Дополнительные методы обследования не выполнялись. При поступлении в НИИ кардиологии объективно: АД 166/89 мм рт. ст., индекс массы тела – 35,5 кг/м<sup>2</sup>. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. По результатам анализов крови, которые представлены в таблице 1, обращает на себя внимание железодефицитная анемия легкой степени тяжести, а также повышение воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ), которые могут быть обусловлены наличием новообразования в сердце; результаты ЭхоКГ представлены в таблице 2. На электрокардиограмме ритм синусовый с частотой сердечных со-

**Таблица 1. Результаты общего и биохимического анализов крови**

| Показатель                     | 4.02.2021 | Норма     |
|--------------------------------|-----------|-----------|
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$     | 7,3       | 4,0–9,0   |
| Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ | 3,9       | 3,9–4,7   |
| Гемоглобин, г/л                | 117       | 120–140   |
| Тромбоциты, $10^9/\text{л}$    | 259       | 180–350   |
| СОЭ, мм/ч                      | 29        | 2–20      |
| КФК, Ед/л                      | 106       | 24–145    |
| Креатинин, мкмоль/л            | 80        | 53–97     |
| Мочевина, ммоль/л              | 4,8       | 2,2–7,2   |
| Холестерин, ммоль/л            | 4,2       | 3,5–5,2   |
| Железо, мкмоль/л               | 9,06      | 11,6–31,3 |
| Общий белок, г/л               | 78,7      | 64–83     |
| СРБ, мг/л                      | 16        | 0–10,0    |
| Калий, ммоль/л                 | 4,36      | 3,5–5,1   |
| Т4св, пмоль/л                  | 12,88     | 10,8–22,0 |
| ТТГ, мкМЕ/мл                   | 0,48      | 0,38–5,33 |
| АТ к ТПО, Ед/мл                | 47,2      | 0–10      |

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; КФК – креатинфосфокиназа; СРБ – С-реактивный белок; Т4св – тироксин свободный; ТТГ – тиреотропный гормон; АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе.

кращений 64 уд./мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (рис. 1).

По данным ЭхоКГ были выявлены признаки легочной гипертензии (повышение систолического давления в правом желудочке до 55 мм рт.ст.), массивное (47×63 мм) изоэхогенное образование в левом предсердии, крепящееся к межпредсердной перегородке (рис. 2) и кровоснабжающееся из правой коронарной артерии по данным инвазивной коронарной ангиографии (рис. 3).

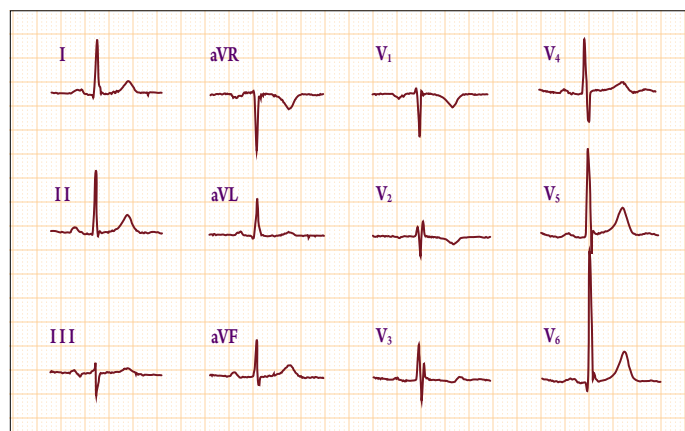
На основании имеющихся данных более вероятен диагноз миксомы левого предсердия. С учетом наличия в анамнезе злокачественного новообразования планировалось проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для исключения метастатического поражения. Однако ввиду ухудшения клинического состояния

**Таблица 2. Результаты эхокардиографического исследования**

| Показатель                              | Значение | Норма   |
|-----------------------------------------|----------|---------|
| ФВ ЛЖ (В), %                            | 71       | 55–78   |
| СИ, л/мин/м <sup>2</sup>                | 2,9      | 1,7–4,5 |
| Масса миокарда, г                       | 187      | 80–191  |
| Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup> | 108      | 45–105  |
| СДПЖ, мм рт.ст.                         | 55       | 20–33   |
| НПВ, мм                                 | 17       | <17     |

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СИ – сердечный индекс; СДПЖ – систолическое давление правого желудочка; НПВ – нижняя полая вена

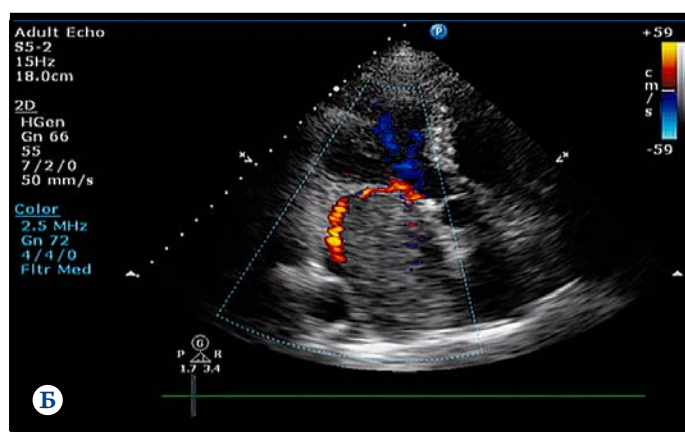
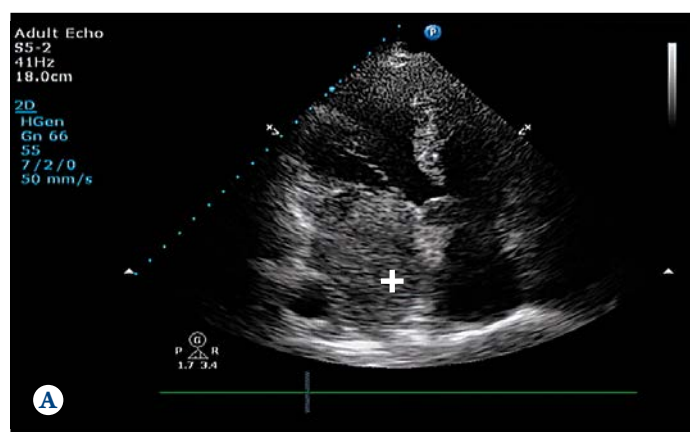
**Рисунок 1. Электрокардиограмма**



(прогрессирование одышки, отеки верхних конечностей, пресинкопальные состояния) совместно с кардиохирургами было принято решение о проведении экстренного оперативного вмешательства по жизненным показаниям.

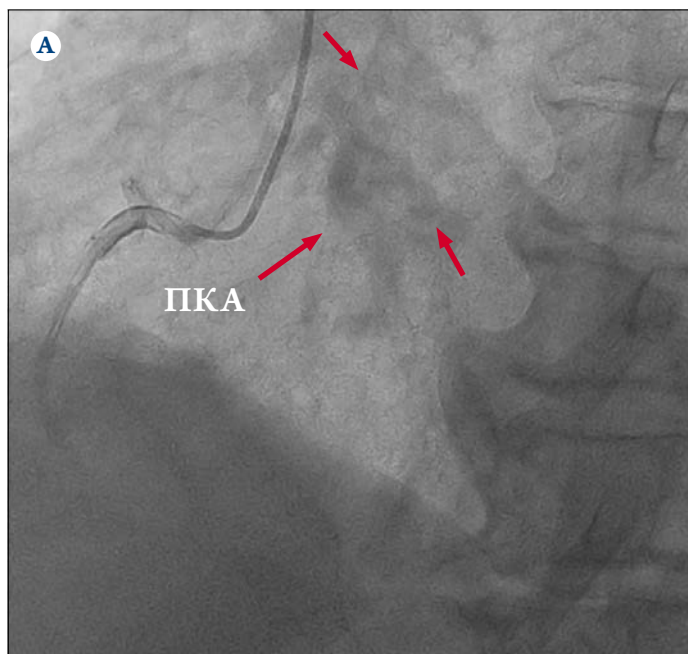
На операции в левом предсердии визуализирована опухоль макроскопически похожая на миксому (рис. 4А), широким основанием прикрепляющаяся к межпредсердной перегородке (МПП) с переходом на устья правых легочных вен. Принимая во внимание то, что пациентка не успела пройти обследование на наличие метастатических опухолевых очагов, удаление опухоли сердца сопровождалось широким иссечением

**Рисунок 2. Эхокардиография (А) с доплерографией (Б)**



Отмечено объемное образование

Рисунок 3. Инвазивная коронарная ангиография



А – контрастирование правой коронарной артерии (ПКА); Б – миксома с кровоснабжением из ПКА. Стрелками указаны питающие артерии

Рисунок 4. Макропрепараты



А – миксома (фрагментирована);  
Б – тромб из устья верхней полой вены.  
Отмечена «свежая» тромботическая часть.

места ее прикрепления, пограничная зона была дополнительно обработана монополярным радиочастотным деструктором, дефекты МПП и стенки левого предсердия были ушиты заплатой из ксеноперикарда размером 30×60 мм. После ушивания атриотомных разрезов выявлен стеноз устья верхней полой вены (ВПВ), в связи с чем дополнительно выполнена его пластика ксеноперикардальной заплатой 30×30 мм.

В течение 3 дней раннего послеоперационного периода отмечалось появление и нарастание застоя в бассейне ВПВ (отек и цианоз верхней половины грудной клетки, шеи, лица), спутанность сознания. Была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой выявлена тромботическая окклюзия устья верхней полой вены. Проведено повторное оперативное вмешательство с выполнением тромбэктомии (рис. 4Б), репластикой правого предсердия и устья ВПВ ксеноперикардальной заплатой большего размера. Дальнейший восстановительный период протекал без особенностей. Одышка и сердцебиение при повседневной нагрузке не беспокоили, тест шестиминутной ходьбы провести не удалось ввиду наличия боли в коленных суставах, обусловленных остеоартрозом. На контрольной ЭхоКГ объемных образований в сердце не определялось. Больная была выписана из стационара на 13-е сутки после госпитализации в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача по месту жительства.

Миксома левого предсердия была верифицирована на основании заключения гистологического исследования.

## Обсуждение

В рамках представленного клинического случая проводилась дифференциальная диагностика метастазирования рака молочной железы в сердце и первичного доброкачественного новообразования. В отсутствие возможности проведения МРТ сердца, с учетом тяжести клинического состояния больной мы склонялись к диагнозу миксомы, так как образование было округлой формы, больших размеров и хорошо очерчено, тогда как при вторичном злокачественном поражении очаги чаще малых размеров и множественные [3]. Кровоснабжение миксомы из коронарных артерий хоть и не частое явление, но все же описано в литературе [2]. Для метастазов рака молочной железы более характерно поражение правых отделов сердца ввиду оттока венозной крови в бассейн ВПВ, а также преимущественно эпикардальная и миокардиальная локализация, чего не наблюдалось у нашей пациентки [4]. Из первичных злокачественных поражений сердца согласно данным литературы в левых отделах встречается только лейкомиосаркома, которую на этапе диагностики с применением визуализирующих методов исследования трудно отличить от миксомы, по-

этому во время хирургической операции рекомендовано широкое (не менее 1 см) иссечение места прикрепления ножки новообразования для предотвращения возможного рецидива, что и было выполнено в представленном клиническом случае [5, 6].

Нельзя не отметить быстрое прогрессирование размеров миксомы у данной пациентки – в течение 4 месяцев ее объем увеличился на 169%. Ранее проведенные исследования показали, что рост миксом составляет в среднем 0,15 см (или 1,2 г) в месяц [7]. При этом даже если учесть межоператорскую вариабельность и погрешности разных аппаратов ЭхоКГ (что по литературным данным составляет около 15%), то такое быстрое прогрессирование сложно объяснить исключительно ростом миксомы как таковой. В литературе имеются данные о вовлечении миксомы сердца в продукцию антифосфолипидных антител, которые являются предикторами тромботических осложнений [8], что, наряду с перенесенной вирусной инфекцией COVID-19, для которой, как известно, характерно повышенное тромбообразование, внесло немалый вклад в тромбофилическое состояние, явившееся причиной осложнения операции в виде тромбоза ВПВ, а визуально «свежий компонент» на макропрепарате (рис. 4А) мог быть тем объемом, который быстро прогрессировал [9]. В литературе пока не описано подобных наблюдений, поэтому данное предположение требует проведения дополнительных исследований.

Таблица 3. Диагностические критерии синдрома Карни [11]

| Основные критерии:       |                                                                                                                                                        |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.                       | Лентигиноз («пятнистая пигментация») с типичной локализацией вокруг губ, на конъюнктиве, слизистой влагалища и полового члена                          |
| 2.                       | Миксома (кожи или слизистых)                                                                                                                           |
| 3.                       | Миксома сердца                                                                                                                                         |
| 4.                       | Опухоль молочной железы (миксоматоз)                                                                                                                   |
| 5.                       | Первичная пигментная микронодулярная гиперплазия коры надпочечников с синдромом Кушинга или парадоксальное повышение кортизола в моче при тесте Лиддла |
| 6.                       | Соматотропинома                                                                                                                                        |
| 7.                       | Крупноклеточная кальцифицированная опухоль клеток Сертоли или типичные кальцификаты в яичках (по данным УЗИ)                                           |
| 8.                       | Карцинома щитовидной железы или многоузловой зоб со сниженной экзогенностью у молодых пациентов                                                        |
| 9.                       | Голубые невусы                                                                                                                                         |
| 10.                      | Псаммозные меланотические шванномы                                                                                                                     |
| 11.                      | Внутрипротоковая аденома молочной железы (двусторонняя)                                                                                                |
| 12.                      | Остеохондромиксома                                                                                                                                     |
| Дополнительные критерии: |                                                                                                                                                        |
| 1.                       | Родственники первого порядка с установленным синдромом Карни                                                                                           |
| 2.                       | Инактивирующие мутации в гене PRKARIA                                                                                                                  |

пп. 2–12 должны быть подтверждены гистологически; диагноз устанавливается при наличии 2 и более основных критериев или 1 основного и 1 дополнительного.

Для установления этиологии новообразования нами был проведен анализ возможного наличия синдрома Карни (синдрома множественных неоплазий). По существующим критериям (табл. 3) диагноз не был подтвержден, хотя имелись клинические проявления, вероятно, ассоциированные с этим синдромом (множественные веснушки и папилломы на коже туловища, многоузловой зоб), что требует более тщательного обследования как самой пациентки, так и ее родственников первой линии [10].

Необходимо также отметить, что в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в клинической картине заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, остается недооцененным вклад других патологий. В представленном случае не были учтены прогрессирование ранее имеющейся одышки, отеки нижних конечностей, выраженная астения, пресинкопальные состояния и состояние ортопноэ как характерные симптомы декомпенсации патологии левых отделов сердца (клапанной дисфункции), что могло привести к неблагоприятному исходу.

## Заключение

Описываемый клинический случай демонстрирует важность своевременного комплексного обследо-

вания пациентов при появлении первых симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы и выбор оптимальной тактики ведения. Показана ценность ЭхоКГ в дифференциальной диагностике пациентов с кардиологическими заболеваниями, которая влияет на своевременность оказания специализированной кардиохирургической помощи для повышения выживаемости пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти.

В данном случае говорить о полном выздоровлении возможно только после дополнительного обследования и исключения синдрома Карни, а также проведения контроля ЭхоКГ, так как миксома сердца в составе упомянутого синдрома имеет, как правило, рецидивирующее течение. Также необходимо иметь ввиду и возможный вклад новой коронавирусной инфекции в прогрессирование подобных патологий, однако это требует проведения дополнительных проспективных клинических исследований.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 18.03.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Poterucha TJ, Kochav J, O'Connor DS, Rosner GF. Cardiac Tumors: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. Current Treatment Options in Oncology. 2019;20(8):66. DOI: 10.1007/s11864-019-0662-1
2. Nakabayashi K, Murata S, Kato H, Oka T. The Differentiation of Giant Right Atrial Myxoma from Metastatic Cancer with the Use of Multiple Imaging Modalities. Internal Medicine. 2016;55(8):925–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5952
3. Reynen K, Köckeritz U, Strasser RH. Metastases to the heart. Annals of Oncology. 2004;15(3):375–81. DOI: 10.1093/annonc/mdh086
4. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. Journal of Clinical Pathology. 2007;60(1):27–34. DOI: 10.1136/jcp.2005.035105
5. Morin JE, Rahal DP, Hüttner I. Myxoid leiomyosarcoma of the left atrium: a rare malignancy of the heart and its comparison with atrial myxoma. The Canadian Journal of Cardiology. 2001;17(3):331–6. PMID: 11264566
6. Ariki H, Mizuno S, Tsunekawa T, Doi T. Left atrial sarcoma with the initial diagnosis of myxoma. Kyobu Geka. 2005;58(6):462–5. PMID: 15957419
7. Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the heart. The American Journal of Cardiology. 1997;80(5):671–82. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00587-0
8. Salobir B, Šabovič M, Koželj M. Increased levels of antiphospholipid antibodies in a woman with left atrial myxoma and systemic embolisms. Lupus. 2001;10(11):815–7. DOI: 10.1177/096120330101001109
9. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martín AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. Current Problems in Cardiology. 2021;46(3):100742. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742
10. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001;86(9):4041–6. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7903
11. Orlova E.M., Kareva M.A. Carney complex - multiple endocrine neoplasia syndrome. Problems of endocrinology. 2012;58(3):22–30. [Russian: Орлова Е.М., Карева М.А. Карни-комплекс – синдром множественных эндокринных неоплазий. Проблемы эндокринологии. 2012;58(3):22–30]

## Погосова Нана Вачиковна (К Юбилею)

**С**вой Юбилей 31 августа 2022 года отметила доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии, руководитель лаборатории профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России Погосова Нана Вачиковна.

Погосова Нана Вачиковна – известный ученый, признанный эксперт в области первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, восстановительной медицины и медицинской реабилитации, широко известный в нашей стране и за рубежом, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии, руководитель лаборатории профилактической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России, Президент Национального общества профилактической кардиологии, почетный член Европейского общества кардиологов.

Погосова Н. В., после окончания Ереванского государственного медицинского института, обучалась в 1990–1992 гг. в клинической ординатуре по специальности «кардиология» в Научно-исследовательском институте кардиологии им. академика Л. А. Оганесяна, в 1992 г. защитила кандидатскую диссертацию, затем работала научным сотрудником отделения артериальной гипертензии того же института.

В 1994–1998 гг. проходила докторантуру в Российском научном центре реабилитации и физиотерапии Минздрава России (г. Москва), по окончании которой защитила диссертационную работу на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Психологическая реабилитация больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования».

В 2000–2018 гг. работала в ФГБУ «Национальный медицинский центр профилактической медицины» Минздрава России (г. Москва), вначале в должности ведущего научного сотрудника отдела реабилитации и вторичной профилактики, с 2006 г. руководителя отдела, а с 2011 г. руководителя отдела вторичной профилактики неинфекционных заболеваний и Федерального центра здоровья. В 2009 г. получила ученое звание профессора.

С 2011 по 2018 гг. – член профильной комиссии Минздрава России по профилактической медицине, с 2018 г. – член профильной комиссии Минздрава России по кардиологии.

С 2013 по 2018 гг. – главный внештатный специалист по медицинской профилактике Департамента здравоохранения г. Москвы.



Профессор Погосова – признанный эксперт, как в нашей стране, так и за рубежом, в области восстановительной медицины, медицинской реабилитации, первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых и других внутренних заболеваний. В течение 6 лет, с 2006 по 2012 гг. проф. Погосова являлась членом рабочей группы по кардиореабилитации Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации Европейского общества кардиологов.

Стояла у истоков разработки организационных аспектов функционирования созданной в России в 2009 г. новой профилактической структуры – центров здоровья. Возглавляла группу экспертов по разработке методических рекомендаций Минздрава России для центров здоровья (как для взрослого, так и детского населения).

С 2004 г. по настоящее время проф. Погосова является российским национальным координатором большого числа всемирно известных международных эпидемиологических и клинических исследований, существенно повлиявших на понимание причин развития, лечение и реабилитацию сердечно-сосудистых заболеваний, включая такие исследования как INTERSTROKE, EUROASPIRE, EuroCaReD, HeartQoL, SURF, Global CHF, COMPASS и др.

Исследования, выполненные под руководством проф. Погосовой, позволили получить важные данные относительно роли не только традиционных, но и психологических, а также социальных факторов риска в развитии инфаркта миокарда, мозговых инсультов и коморбидных им заболеваний. С этой целью проф. Погосовой инициированы и проведены с участием больших коллективов крупные клинико-эпидемиологические исследования. В част-

ности, впервые у нас в стране в рамках крупного проспективного исследования установлено, что наличие стресса, тревожной и депрессивной симптоматики существенно ухудшает прогноз у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Под руководством проф. Погосовой проведена научная работа по изучению взаимосвязей новой коронавирусной инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний в рамках госпитального регистра по оценке клинической картины, ближайших и отдаленных исходов COVID-19. Установлена значимость артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности в качестве предикторов неблагоприятного прогноза COVID-19 и развития осложнений, в том числе фатальных. Проф. Погосовой инициировано и проводится при ее непосредственном участии исследование по оценке частоты развития пост-ковидного синдрома у более чем 750 пациентов, ранее госпитализированных в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России, изучению клинических проявлений этого синдрома, особенностей патогенеза, включая механизмы коагулопатии и тромбообразования, а также отдаленных последствий.

Под руководством проф. Погосовой, на основании анализа результатов проведенного многолетнего мониторинга эффективности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, разрабатываются новые методики вторичной профилактики и реабилитации, направленные на восстановление функциональных возможностей, трудоспособности, социального функционирования, повышение качества и продолжительности жизни пациентов.

С 2013 года под руководством проф. Погосовой проводится целая серия исследований по вторичной профилактике и реабилитации с применением дистанционных телемедицинских технологий у различных категорий пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением, пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших интервенционные вмешательства, в частности, катетерную и радиочастотную абляцию.

Проф. Погосовой опубликовано свыше 400 научных работ, включая монографии, главы в руководствах, методические пособия, методические рекомендации и 220 статей, в том числе 114 статей в журналах первого квартиля – Q1. Более 95% работ опубликовано в журналах, входящих в перечень ВАК. Индекс Хирша в РИНЦ – 49, в Web of Science – 25, в Scopus – 26.

Член редколлегии журналов: «Кардиология», «Профилактическая медицина», «Рациональная фармакотера-

пия в кардиологии», «American Journal of Preventive Cardiology». Под руководством проф. Погосовой защищено 8 кандидатских диссертаций и готовится к защите еще целый ряд работ.

Неоднократно являлась приглашенным докладчиком на Международных и российских конгрессах по восстановительной медицине и реабилитации, Всемирном конгрессе кардиологов, Европейском конгрессе кардиологов, Национальных конгрессах терапевтов и кардиологов, Европейском конгрессе по профилактической кардиологии.

Рецензент целого ряда профильных международных медицинских журналов, в том числе European Journal Preventive Cardiology, European Journal of Cardiovascular Nursing, American Journal of Preventive Cardiology, PLOS Medicine, BMC psychiatry, International Journal of Environmental Research and Public Health.

С 2013 г. проф. Погосова почетный член Европейского общества кардиологов, с 2018 г. член Президиума Правления Российского кардиологического общества и Президент Национального общества профилактической кардиологии. Является членом Европейской ассоциации профилактической кардиологии.

Проф. Погосова проводит большую научно-просветительскую работу, в том числе по линии Национального общества профилактической кардиологии, является инициатором и руководителем целого ряда образовательных проектов для врачей, автором книг, пособий и материалов для пациентов. Под руководством проф. Погосовой Национальным обществом профилактической кардиологии проведено 10 научно-практических форумов с международным участием по вопросам реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

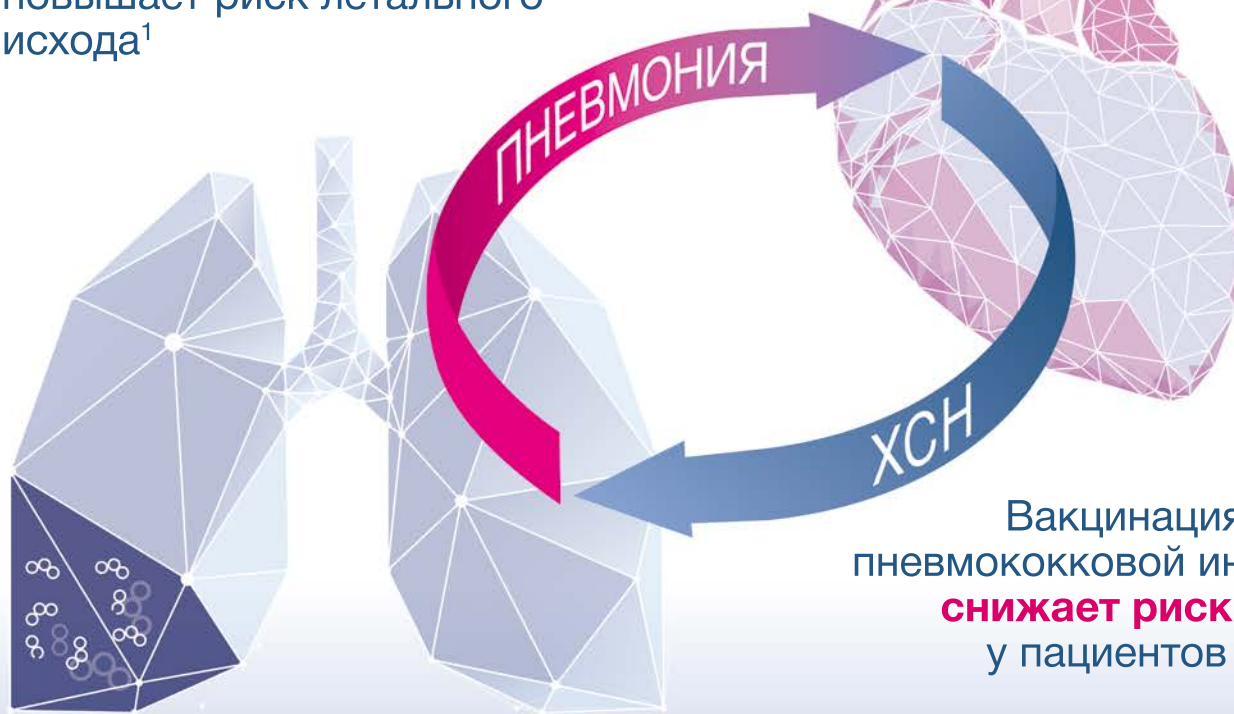
Проф. Погосова награждена Грамотой Президента Российской Федерации за вклад в борьбу с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), самоотверженность и высокий профессионализм, проявленные при выполнении врачебного долга. Удостоена почетной грамоты Министра здравоохранения Российской Федерации «За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд» и грамоты руководителя Департамента здравоохранения города Москвы. Награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» за многолетний плодотворный труд, профессиональное мастерство и высокие личные достижения в области здравоохранения, науки и подготовки медицинских кадров.

**Глубокоуважаемая Нана Вачиковна!**  
**Редакционная коллегия журнала Кардиология**  
**поздравляет Вас с Юбилеем, с Днем рождения!**  
**Желаем Вам крепкого здоровья, больших**  
**творческих успехов, личного семейного счастья!**

# Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)

Сочетание **ХСН\*** и **пневмонии** повышает риск летального исхода<sup>1</sup>



Вакцинация против пневмококковой инфекции **снижает риск смерти** у пациентов с ХСН<sup>2,3</sup>

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM<sub>119</sub> и адсорбированные на алюминия фосфате.

**ОПИСАНИЕ**  
Гомогенная суспензия белого цвета.

### ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

– профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;  
– в рамках национального календаря профилактических прививок;  
– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции. Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);  
– повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;  
– острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

#### Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.  
**Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!**  
Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

#### Схема вакцинации

| Возраст начала вакцинации | Схема вакцинации | Интервалы и дозировка                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2–6 мес.                  | 3+1 или 2+1      | Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Первую дозу можно вводить с 2 мес. Ревакцинация однократно в 11–15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями. Ревакцинация однократно в 11–15 мес. |
| 7–11 мес.                 | 2+1              | 2 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.                                                                                                                                                                              |
| 12–23 мес.                | 1+1              | 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями.                                                                                                                                                                                                                            |
| 2 года и старше           | 1                | Однократно                                                                                                                                                                                                                                                                       |

#### Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

#### Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

#### Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3 доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12–15 месяцев.

#### Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

**Условия хранения и транспортирования**  
При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2–25 °С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2–8 °С не более пяти дней.

**Срок годности**  
3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### Предприятие-производитель

1) Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капелл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия  
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

**Упаковано:**  
ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

#### Претензии потребителей направлять по адресу:

1) ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300  
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru  
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230



www.pfizermedinfo.ru  
PP-PRV-RUS-0038 май 2022

На правах рекламы  
Материал предназначен для работников системы здравоохранения

ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300  
www.pfizer.ru



\* ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

1. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина, 2-е изд., доп. М.: Группа МДВ, 2018. 304 с. 2. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая сердечная недостаточность», 2020. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1) (дата обращения – 06.05.2022). 3. Marques Antunes M, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021 Jan 25; 7 (1): 97–106. doi: 10.1093/ehj/qcaa030.

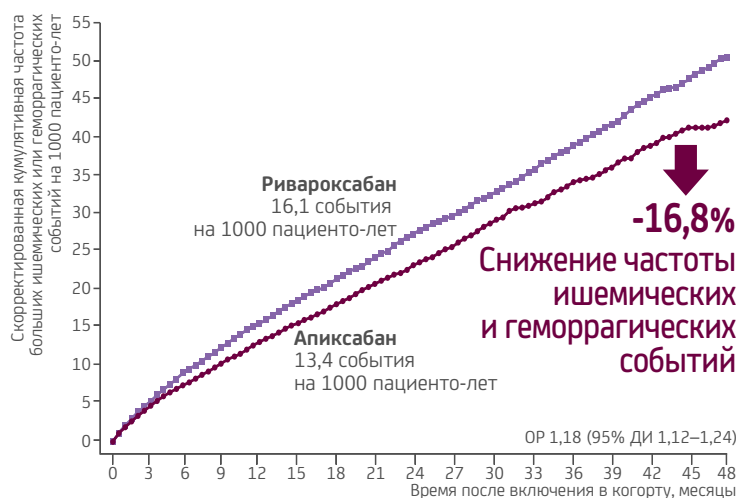


### Новое крупное исследование реальной клинической практики<sup>1</sup>

**581 451 пациент**

**Эликвис®: меньше инсультов и кровотечений по сравнению с ривароксабаном уже на 3-й месяц лечения<sup>1</sup>**

**Преимущество сохранялось в течение всего наблюдения (4 года)<sup>1</sup>**



## Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире по количеству дней лечения\* по показаниям НФП и ВТЗ\*\*

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название:** Эликвис®. **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска, таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующие в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (энноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех случаев, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек,

носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5%-ном водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. **У пациентов с фибрилляцией предсердий:** по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). **У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени** (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и **фибрилляцией предсердий** следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. **У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава:** 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 часа после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. **Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис® 5 мг; Эликвис® 2,5 мг.**

\* Дни лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2021 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS<sup>1-4</sup>. \*\*Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10<sup>5-6</sup>.

Исследование имеет ограничения, свойственные изучением реальной практики. Результаты сравнения ПОАК приведены в качестве гипотезы, их необходимо интерпретировать с осторожностью. Прямых сравнительных РКИ между ПОАК не проводилось.

**ОР** – отношение рисков, **ДИ** – доверительный интервал, **ПОАК** – прямые оральные антикоагулянты, **РКИ** – рандомизированные клинические исследования, **ОАК** – оральные антикоагулянты, **НФП** – неклапанная фибрилляция предсердий, **ВТЗ** – венозная тромбоэмболия, **АВК** – антагонист витамина К.

1. Ray WA, et al. Association of rivaroxaban vs apixaban with major ischemic or hemorrhagic events in patients with atrial fibrillation // JAMA. 2021 Dec 21;326(23):2395–2404. 2. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'21 Sell-In/Sell-Out data. 3. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'21. 4. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)



000 «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)  
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300  
[www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

PP-ELI-RUS-1752 22.05.2022

Реклама