

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIA

2'2023

Том 63

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ  
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИ  
ПРОЯВЛЯЮЩЕЙСЯ АГ И ХСНсФВ  
ПО АЛГОРИТМУ HFA-REFF

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ  
ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА-3  
ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ:  
ПОЗИЦИЯ В РОССИЙСКИХ  
И МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ.  
СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОАК  
ПО СРАВНЕНИЮ С АНТАГОНИСТАМИ  
ВИТАМИНА К ПРИ ТРОМБОЗЕ ЛЖ:  
ОБНОВЛЕННЫЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР  
И МЕТА-АНАЛИЗ

ВЛИЯНИЕ НАГРУЗОЧНОЙ ДОЗЫ  
АТОРВАСТАТИНА НА РИСК  
ВОЗНИКНОВЕНИЯ  
КОНТРАСТИНДУЦИРОВАННОЙ  
НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИМПСТ

РОЛЬ ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ  
РОСТА-15 В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ПАЦИЕНТОВ  
ПОСЛЕ НЕОСЛОЖНЕННОГО ИМ

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTS  
OF DOBUTAMINE AND LEVOSIMENDAN  
ON RV EF IN PATIENTS WITH BIVENTRICULAR HF

THE ASSOCIATION BETWEEN CARDIAC MR  
FEATURE TRACKING STRAIN AND  
MYOCARDIAL LATE GADOLINIUM  
ENHANCEMENT IN PATIENTS  
WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ВЫСОКИХ ДОЗ  
АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА

# Карта мероприятий 2023



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



ОССН



Санкт-Петербург



Москва



Казань



Саратов



Тюмень



Грозный



Махачкала



Омск

24-25 марта	Саратов	Региональный конгресс РКО
15 апреля	Махачкала	Региональный конгресс ОССН
20-22 апреля	Санкт-Петербург	Образовательный форум «Российские дни сердца 2023»
26-27 мая	Тюмень	Региональный конгресс РКО
01 июня	Казань	Региональный конгресс ОССН
15-16 сентября	Омск	Региональный конгресс РКО
21-23 сентября	Москва	Российский национальный конгресс кардиологов 2023
Ноябрь 2023	Грозный	Региональный конгресс РКО
08-09 декабря	Москва	Национальный конгресс «Сердечная недостаточность 2023»

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

## 2'2023

## Том 63

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.oss.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@oss.ru

### ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735  
Для юридических лиц и организаций – ПНО46

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)  
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)  
Заместитель главного редактора – Беграмбекова 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)	Задонченко 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)
Галявич 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)	Джусупов 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 20.02.2023. 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

- Оценка риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с клинически проявляющейся артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка по алгоритму HFA-PEFF  
*Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Гудиева Х. М., Лукина О. И.* . . . . . 3
- Сердечно-сосудистые эффекты применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: позиция омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в Российских и международных рекомендациях. **Совет экспертов**  
*Мареев Ю. В., Ежов М. В., Виллевалде С. В., Алиева А. С., Обрезан А. Г., Тарасов А. В., Панов А. В., Константинов В. О., Сергиенко И. В., Арутюнов А. Г., Батюшин М. М., Гуревич В. С., Тарловская Е. И., Козилова Н. А., Громова О. А., Орлова Я. А., Арутюнов Г. П., Мареев В. Ю.* . . . . . 11
- Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с антагонистами витамина К при тромбозе левого желудочка: обновленный систематический обзор и мета-анализ  
*Голухова Е. З., Бердибеков Б. Ш., Рузина Е. В.* . . . . . 19
- Кардиогемодинамические изменения и нарушения ритма сердца после перенесенной коронавирусной инфекции  
*Чистякова М. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Калинин Т. В., Медведева Н. А., Курохтина А. А., Чистяков Р. О.* . . . . . 27
- Влияние нагрузочной дозы аторвастатина на риск возникновения контрастиндуцированной нефропатии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST  
*Гаврилко А. Д., Межонов Е. М., Шалаев С. В., Абдуллаев Д. Э. оглы, Шермук А. А., Кусливый А. М., Крашенинин Д. В., Вялкина Ю. А.* . . . . . 34
- Роль фактора дифференцировки роста-15 в оценке прогноза пациентов после неосложненного инфаркта миокарда  
*Галавич А. С., Сабирзянова А. А., Балеева Л. В., Галеева З. М.* . . . . . 40
- Comparative assessment of the effects of dobutamine and levosimendan on right ventricular ejection fraction in patients with biventricular heart failure  
*Mustafa Kaplangoray, Cihan Aydın* . . . . . 46
- The association between cardiac mr feature tracking strain and myocardial late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy  
*Özge Özden, Serkan Ünlü, Doğu İsmail Kılıç, Sara Abu Sherif, Selçuk Opan, Hatice S. Kemal, Emre Özmen, Naşim Tüner, Gülsüm Bingöl, Ahmet Barutçu, Muharrem Nasifov, Selim Bakan, Ömer Göktekin* . . . . . 52

## ОБЗОРЫ

- Гиполипидемическая эффективность и профиль безопасности высоких доз аторвастатина и розувастатина  
*Сусеков А. В.* . . . . . 59
- Блокада левой ножки пучка Гиса – дилатационная кардиомиопатия – сердечная недостаточность: общие звенья замкнутой цепи патогенеза  
*Римская Е. М., Миронова Н. А., Соколов С. Ф., Голицын С. П.* . . . . . 68

Кобалава Ж. Д.<sup>1</sup>, Сафарова А. Ф.<sup>1,2</sup>, Гудиева Х. М.<sup>1</sup>, Лукина О. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

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

## ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИ ПРОЯВЛЯЮЩЕЙСЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПО АЛГОРИТМУ HFA-PEFF

<i>Цель</i>	Изучить частоту развития сердечной недостаточности (СН) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), симптомами СН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$ с использованием нового модифицированного диагностического алгоритма HFA-PEFF, оценить статус гидратации и плотность печени в зависимости от установленных профилей СН и прогностическое значение данного алгоритма.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 180 пациентов с АГ, симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ , медиана возраста 72 года. Изучена частота развития хронической СН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) по пошаговому модифицированному алгоритму диагностики HFA-PEFF и проведена оценка долгосрочных исходов через 3, 6 и 12 мес наблюдения. Для определения статуса гидратации проводили биоимпедансный векторный анализ, для определения плотности печени – непрямую фиброэластометрию. Всем пациентам выполняли стандартное общеклиническое и лабораторное обследование с оценкой симптомов СН (в том числе определение N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида), расширенное эхокардиографическое исследование с оценкой структурно-функциональных параметров сердца, для оценки состояния и качества жизни (КЖ) пациентов применяли опросник KCCQ. Оценку долгосрочных исходов проводили посредством телефонных контактов через 3, 6 и 12 мес после выписки/визита (ухудшение КЖ, повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или от всех причин).
<i>Результаты</i>	Установлены следующие профили СН по алгоритму HFA-PEFF: с ХСНсФВ, с промежуточной вероятностью СН, без СН (58,9, 31,1 и 10% соответственно). Показано, что пациенты с ХСНсФВ по сравнению с пациентами промежуточной группы и без СН имели больший уровень мозгового натрийуретического пептида, более выраженные признаки застоя по данным биоимпедансного векторного анализа и повышенную плотность печени по данным непрямо́й фиброэластометрии печени, что позволяет выделять группу пациентов с высокой вероятностью диагноза ХСНсФВ. Установлено неблагоприятное прогностическое значение диагноза СН по HFA-PEFF в отношении ухудшения качества жизни согласно данным опросника KCCQ и повторной госпитализации по поводу СН в течение года.
<i>Заключение</i>	У пациентов с АГ с симптомами СН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ХСНсФВ по алгоритму HFA-PEFF выявлена в 58,9% случаев. Обнаружена высокая частота гипергидратации и повышенной плотности печени у пациентов с АГ и верифицированной ХСНсФВ. Установлено неблагоприятное прогностическое значение диагноза ХСНсФВ по алгоритму HFA-PEFF в отношении отдаленных исходов.
<i>Ключевые слова</i>	Хроническая сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса; диастолическая функция левого желудочка; артериальная гипертензия; алгоритм HFA-PEFF
<i>Для цитирования</i>	Kobalava Z.D., Safarova A.F., Gudieva H.M., Lukina O.I. Risk Assessment of Adverse Outcomes in Symptomatic Patients With Arterial Hypertension and Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Using THE HFA-PEFF Algorithm. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(2):3–10. [Russian: Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Гудиева Х.М., Лукина О.И. Оценка риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с клинически проявляющейся артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка по алгоритму HFA-PEFF. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):3–10].
<i>Автор для переписки</i>	Лукина Ольга Ивановна. E-mail: 4579398@mail.ru

## Введение

Распространенность сердечной недостаточности (СН) увеличивается и в настоящее время представляет собой огромную клиническую проблему и проблему общественного здравоохранения. Хроническая СН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) является гетерогенным заболеванием и, соответственно, у пациентов с данным заболеванием наблюдаются различные клинические течения и прогноз.

ХСНсФВ развивается в результате сложного взаимодействия ряда факторов риска (ФР), которые вызывают дисфункцию органов и приводят к возникновению соответствующих клинических симптомов. Например, такие ФР, как пожилой возраст и женский пол, при ХСНсФВ встречаются чаще, чем при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, что неоднократно подтверждалось в эпидемиологических исследованиях [1–4].

На ранних стадиях СН может протекать бессимптомно или с маловыраженными симптомами и признаками [5, 6], что привело к использованию множества критериев для определения СН в исследованиях.

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по ХСН, данный диагноз ставится при наличии соответствующих симптомов/признаков СН, изменений по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и повышения уровня натрийуретических пептидов (НУП) [7].

У многих пациентов с ХСНсФВ нарушение диастолической функции наблюдается только при физической нагрузке, таким образом, важное место в диагностике ХСНсФВ занимают стресс-тесты [8], в том числе пробы с пассивным подъемом ног в качестве альтернативы диастолической стресс-ЭхоКГ [9, 10].

В целях улучшения диагностики ХСНсФВ предложен балльный алгоритм – HFA-PEFF, предполагающий градацию структурно-функциональных изменений сердца и НУП в зависимости от наличия фибрилляции предсердий (ФП) [11], который обладает высокой специфичностью для диагностики (93%) и высокой чувствительностью (99%) для исключения ХСНсФВ у пациентов с одышкой [12]. Показано также его прогностическое значение в отношении смертности от всех причин у пациентов этой категории [13]. Данный алгоритм лег в основу современных рекомендаций по диагностике ХСНсФВ [14].

## Цель

Изучить частоту развития СН у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), симптомами СН и ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  с использованием нового модифицированного диагностического алгоритма HFA-PEFF, оценить статус гидратации и плотность печени в зависимости от установленных профилей СН, и прогностическое значение данного алгоритма.

## Материал и методы

В исследование были включены 180 пациентов с АГ высокого риска без установленного клинического диагноза СН в возрасте старше 60 лет и/или  $\geq 55$  лет при наличии сопутствующих заболеваний (ожирение – 54%, ФП – 35%, сахарный диабет – 39%, хроническая болезнь почек – 60%); с симптомами СН; ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ . Медиана возраста составила 72 года, преобладали женщины (54%). У 29 (16%) пациентов был перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. Медиана уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 121 пг/мл.

Исследование было выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

Всем пациентам проводили стандартное общеклиническое и лабораторное обследование с оценкой симптомов СН (табл. 1). Для оценки состояния и качества жизни (КЖ) пациентов применяли опросник KCCQ (Kansas questionnaire for patients with cardiomyopathy) с анализом функционального статуса и суммарного клинического показателя, который использовали в качестве клинически значимой конечной точки «ухудшение состояния» [15, 16].

Согласно алгоритму HFA-PEFF, диагностику ХСНсФВ проводили в несколько этапов: **1-й шаг** – претестовая оценка (включает клинические проявления СН, коморбидность/ФР, электрокардиографию, стандартный прото-

**Таблица 1. Параметры гемодинамики и симптомы СН (n=180)**

Показатель	Значение
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	142 $\pm$ 17,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	84 $\pm$ 10,3
Частота сердечных сокращений, уд./мин (M $\pm$ SD)	76 $\pm$ 11,3
<b>Одышка при нагрузке, n (%)</b>	
• легкая	131 (72,8)
• умеренная	36 (20)
• тяжелая	13 (7,2)
Отеки нижних конечностей, n (%)	65 (36,1)
Тест с 6-минутной ходьбой, м (Me [Q1; Q3])	330 [263; 400]
<b>Функциональный класс СН по классификации NYHA, n (%)</b>	
I	33 (18,3)
II	88 (48,9)
III	59 (32,8)
Функциональный статус по опроснику KCCQ баллы (Me [Q1; Q3])	25 [19; 33]
Суммарный клинический показатель по опроснику KCCQ (Me [Q1; Q3])	51 [39; 70]

KCCQ – опросник для оценки качества жизни.

Таблица 2. Модифицированный алгоритм HFA-PEFF

Параметр	Большие критерии (2 балла)	Малые критерии (1 балл)
Функциональные параметры	e' септ <7 см/с или e' лат <10 см/с <75 лет; e' септ <5 см/с или e' лат <7 см/с ≥75 лет или E/e' ср ≥15 или TP >2,8 м/с (СДЛА >35 мм рт. ст.)	E/e' ср: 9–14 или GLS <16%
Структурные параметры	ИОЛП >34 мл/м <sup>2</sup> (СР), ИОЛП >40 мл/м <sup>2</sup> (ФП) или ИММЛЖ ≥149 г/м <sup>2</sup> у мужчин и ≥122 г/м <sup>2</sup> у женщин и ОТС >0,42	ИОЛП – 29–34 мл/м <sup>2</sup> (СР), ИОЛП 34– 30 мл/м <sup>2</sup> (ФП) или ИММЛЖ ≥115 г/м <sup>2</sup> у мужчин и ≥95 г/м <sup>2</sup> у женщин/ОТС >0,42 и ТСАЖД ≥12 мм
NT-proBNP (СР)	>220 пг/мл	125–220 пг/мл
NT-proBNP (ФП)	>660 пг/мл	375–660 пг/мл

**Шаг 3. Функциональные пробы**

- |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Алгоритм HFA-PEFF;</li> <li>• диастолический стресс-тест;</li> <li>• инвазивная оценка ДЗЛА</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Модифицированный алгоритм;</li> <li>• диастолический стресс-тест с пассивным подъемом ног;</li> <li>• неинвазивная ЭхоКГ-оценка ДЗЛА</li> </ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

ТР – трикуспидальная регургитация, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, GLS – продольная систолическая деформация, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, ТСАЖД – толщина стенок ЛЖ в диастолу, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, ЭхоКГ – эхокардиография.

кол ЭхоКГ, уровень НУП, тест с 6-минутной ходьбой); **2-й шаг** (табл. 2, адаптировано по [11]) подразумевает проведение расширенной ЭхоКГ с оценкой структурно-функциональных параметров сердца, в том числе глобальной систолической функции (GLS) ЛЖ. При сумме баллов <2 диагноз ХСНсФВ считается маловероятным, ≥5 баллов – подтвержденным. Пациентам с промежуточной вероятностью (2–4 балла) выполняли диастолическую стресс-ЭхоКГ с пассивным подъемом ног и неинвазивную оценку давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) по модифицированному алгоритму (**3-й шаг**).

Оценку ДЗЛА при помощи ЭхоКГ проводили с применением тканевого доплера по уравнению Nagueh:

$$ДЗЛА = 1,91 + (1,24 + E/e'),$$

где E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ и e' – максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента митрального клапана. Косвенным показателем повышения давления в левых отделах сердца является увеличение ДЗЛА ≥15 мм рт. ст. в покое и ≥25 мм рт. ст. при нагрузке [17].

Проводили биоимпедансный векторный анализ (БИВА) на анализаторе ABC-01 для оценки статуса гидратации. Оценивали активное сопротивление R и реактивное сопротивление Xc по стандартной методике. Величину R и Xc приводили по росту.

Для оценки плотности печени (выражали в килопаскалях – кПа) проводили непрямую фиброэластометрию (НФЭМ) на аппарате FibroScan 502 touch. По шкале Metavir значения плотности печени соответствуют следующим стадиям фиброза: F0: ≤5,8 кПа, F1: 5,9–7,2 кПа, F2: 7,3–9,5 кПа, F3: 9,6–12,5 кПа, F4: >12,5 кПа [18].

Оценку долгосрочных исходов проводили посредством телефонных контактов через 3, 6 и 12 мес после вы

писки/визита. В качестве конечных точек были выбраны ухудшение КЖ (изменение общего клинического балла – CSS по опроснику KCCQ); повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам; смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или от всех причин.

Для статистической обработки данных использовали программные обеспечения Statistica (версия 8.0, Statsoft) и SPSS (версия 22.0). Вид распределения определяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение среднего значения (M±SD) при нормальном распределении или как медиана и интерквартильный размах – Me [Q1; Q3] при асимметричном распределении. Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали с помощью критерия U Манна–Уитни, при нормальном распределении – критерия t Стьюдента. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Взаимосвязь между двумя признаками оценивали методом корреляции Спирмена. Влияние факторов и прогностическую значимость диагноза ХСНсФВ по различным алгоритмам на риск ухудшения состояния или повторной госпитализации по поводу СН оценивали с помощью модели многофакторной логистической регрессии. Качество построенных моделей анализировали по параметрам чувствительности и специфичности теста, а также построением ROC-кривых. Для получения численного значения клинической значимости теста использовали такой показатель, как площадь под кривой – AUC (Area Under Curve). Чем больше площадь под кривой, тем лучше качество модели. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости

Каплана–Мейера, сравнение проводили с помощью логрангового критерия. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Первый этап при использовании пошагового алгоритма диагностики HFA-PEFF включал претестовую оценку. На шаге 2 ХСНсФВ по большим и малым критериям подтверждена у 42,2% пациентов. У 10% пациентов СН была маловероятна. Промежуточную группу составили 47,8% пациентов, которым, согласно алгоритму, проводили пробу с пассивным подъемом ног на третьем шаге модифицированного алгоритма (рис. 1).

У 23 из 86 пациентов получены критерии повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ при нагрузке. Таким образом, применение неинвазивной оценки ДЗЛА и диастолического стресс-теста дало возможность установить СН дополнительно у 30 (16,7%) пациентов.

Общее число пациентов с верифицированной ХСНсФВ по HFA-PEFF составило 106 (58,9%), у 18 (10%) пациентов ХСНсФВ отсутствовала. Оставшимся в группе промежуточной вероятности 56 (31,1%) пациентам необходимо

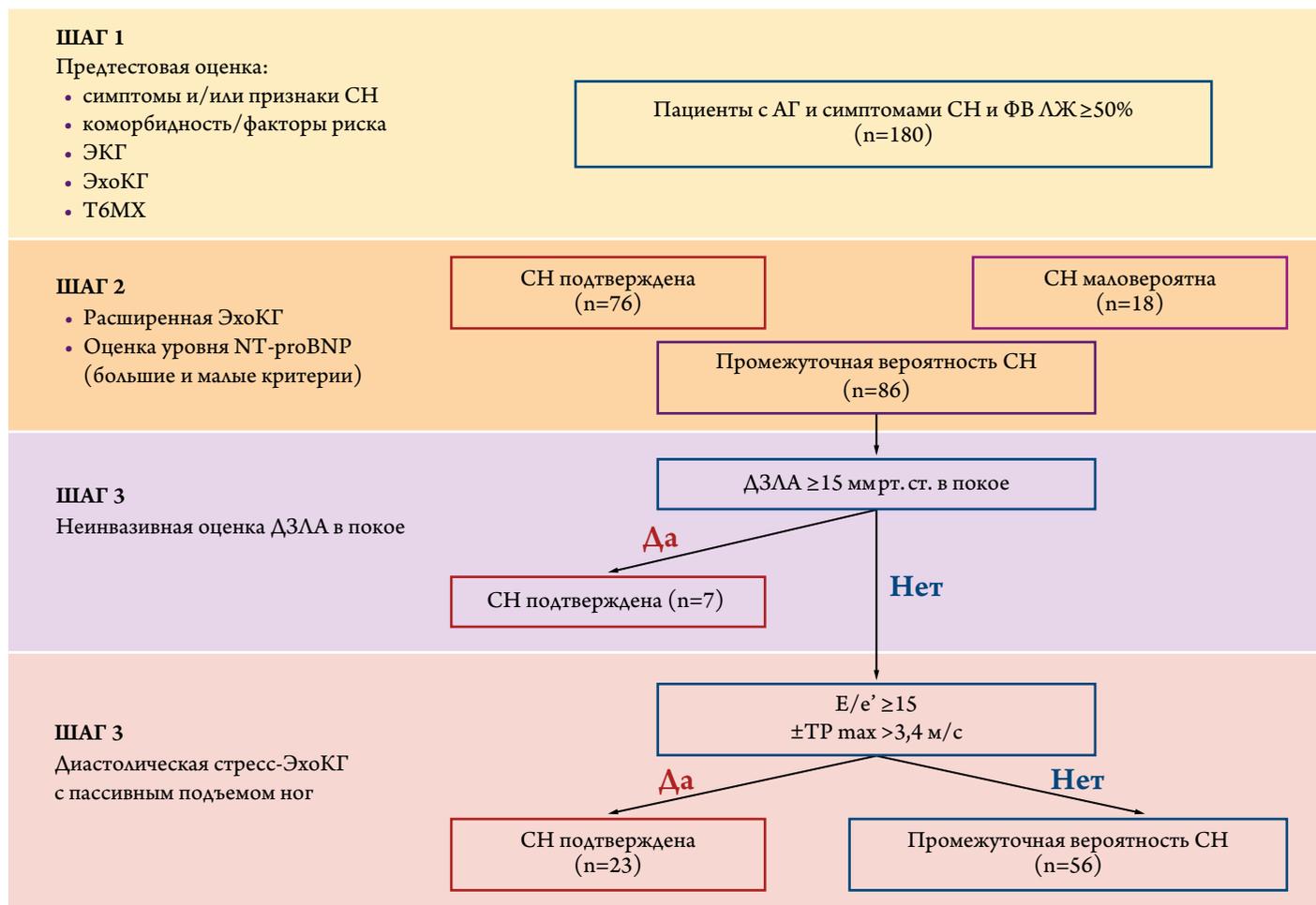
Таблица 3. Частота выявления больших и малых критериев по алгоритму HFA-PEFF

Параметр	Число пациентов	
	n	%
<b>Оценка по большим критериям:</b>		
0 баллов	3	1,7
2 балла	52	32
4 балла	34	19
6 баллов	42	22
<b>Оценка по малым критериям:</b>		
0 баллов	48	26,7
1 балл	110	61,1
2 балла	19	10,6
3 балла	3	1,7
Только малые критерии	32	17,8

дальнейшее обследование (проведение инвазивной оценки ДЗЛА). У 26,7% пациентов отсутствовали малые критерии диагностики, у 1,7% пациентов было суммарно 3 балла по малым критериям по всем доменам в отсутствие больших критериев (табл. 3).

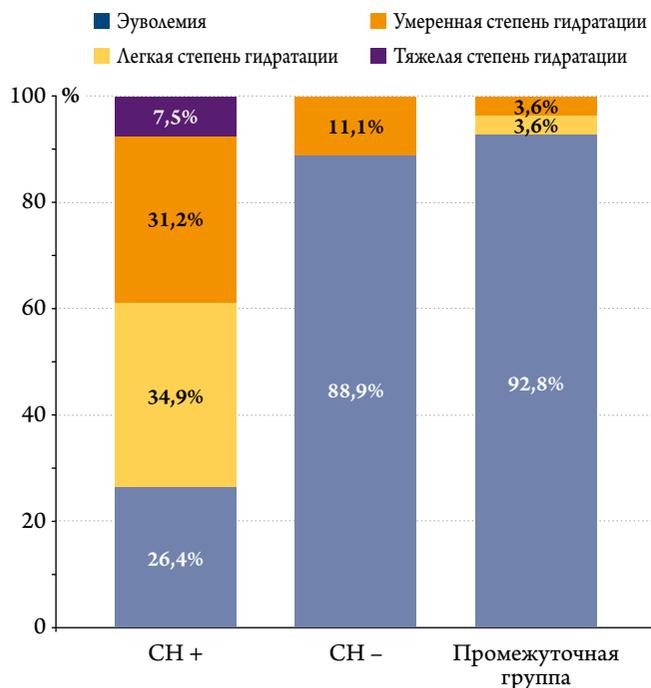
У пациентов без ХСНсФВ повышения уровня NT-proBNP не отмечалось, медиана составила 35 [28;

Рисунок 1. Статус СН по модифицированному алгоритму HFA-PEFF



Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии.

**Рисунок 2.** Статус гидратации по БИВА в зависимости от диагноза СН ( $p < 0,05$ )



БИВА – биоимпедансный векторный анализ.

51,25] пг/мл, у пациентов из промежуточной группы и с ХСНсФВ отмечалось повышение уровня NT-proBNP в 7,1% и 80% случаев соответственно. Медиана уровня NT-proBNP у пациентов с ХСНсФВ составила 239 пг/мл [133; 460].

Был изучен статус гидратации по данным БИВА, плотности печени по данным НФЭМ в зависимости от установленных профилей СН (рис. 2).

Пациенты с ХСНсФВ достоверно чаще имели более выраженные признаки субклинического застоя (по данным БИВА) и повышения плотности печени. Выявлены ассоциации между высокими значениями плотности печени с более выраженным застоем по данным БИВА и между плотностью печени, трикуспидальной регургитацией и повышением СДЛА (табл. 4).

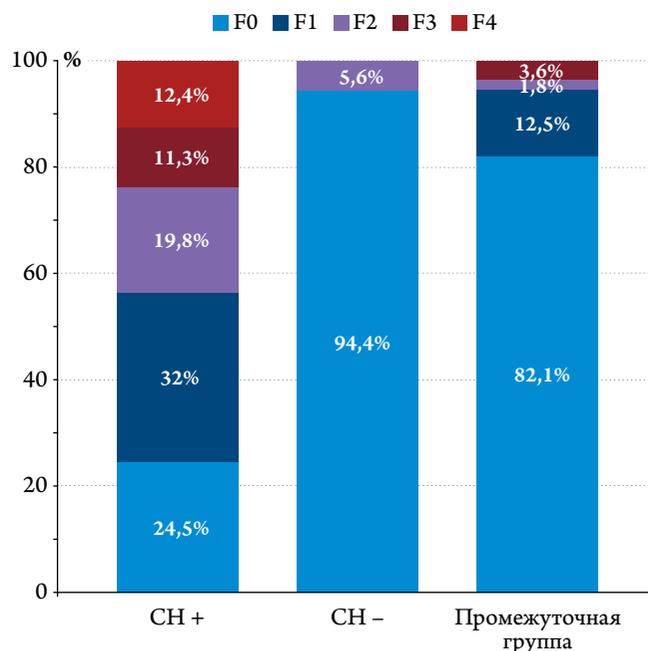
Плотность печени в зависимости от диагноза СН представлена на рисунке 3.

**Таблица 4.** Ассоциации между плотностью печени и статусом гидратации, давлением в легочной артерии и максимальной скоростью ТР

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	p
БИВА R/h	-0,3167518	-0,4438745 — -0,1771310	<0,0001
БИВА Xc/h	-0,32678	-0,4528124 — -0,1879447	<0,0001
СДЛА	0,2542336	0,1117276 — 0,3864939	0,0005
Максимальная скорость ТР	0,2581699	0,1158858 — 0,3900716	0,0004

R/h – активное сопротивление/рост; Xc/h – реактивное сопротивление/рост; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТР – трикуспидальная регургитация; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 3.** Плотность печени по данным НФЭМ в зависимости от диагноза СН ( $p < 0,05$ )



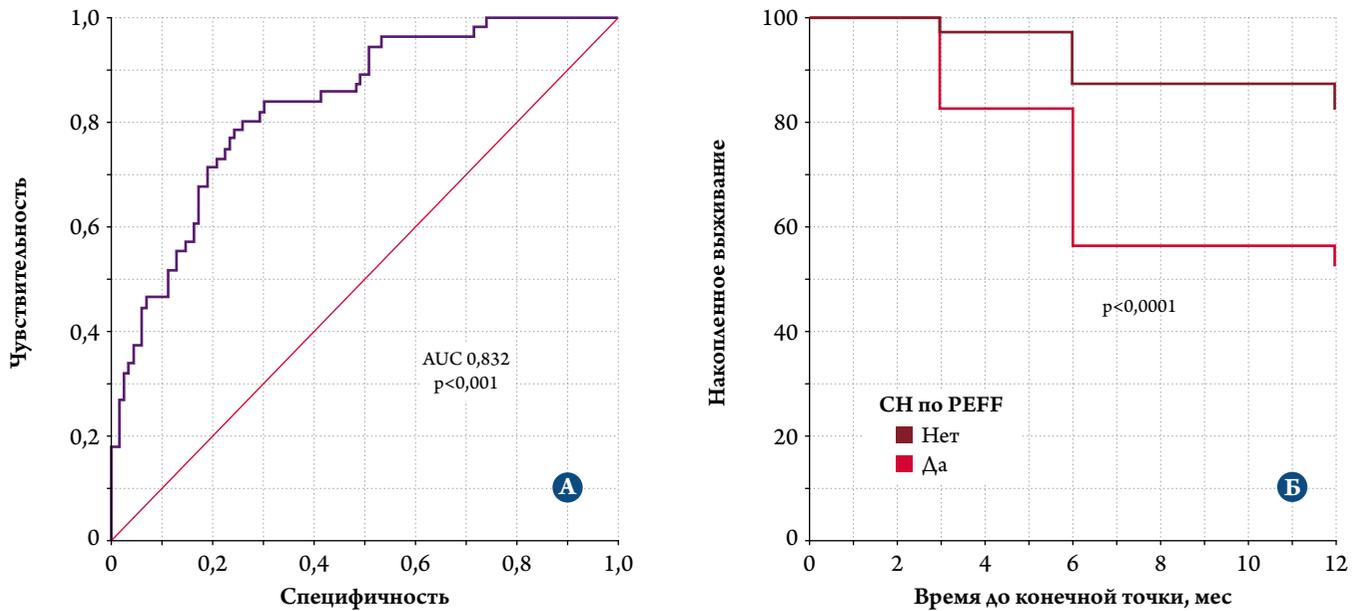
НФЭМ – непрямая фиброэластометрия; F0 – F4 – значения плотности печени в соответствии со стадиями фиброза.

Оценивали прогностическое значение диагностического пошагового алгоритма в отношении отдаленных исходов в течение года. За период наблюдения у 61 пациента отмечалось ухудшение КЖ согласно результатам опросника KCCQ, из них у 47 имелась СН, у 14 СН отсутствовала. У 44 пациентов (34 с СН, 10 без СН) была повторная госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, из них у 16 по причине декомпенсации СН. Умерли 11 пациентов, из них 2 – от сердечно-сосудистых причин.

Для оценки прогностической значимости алгоритма НФА-PEFF в отношении ухудшения КЖ выполнен однофакторный регрессионный анализ Кокса. Установлено, что с риском ухудшения КЖ ассоциировалось увеличение плотности печени по данным НФЭМ ( $p=0,014$ ), диагноз СН по НФА-PEFF ( $p=0,043$ ).

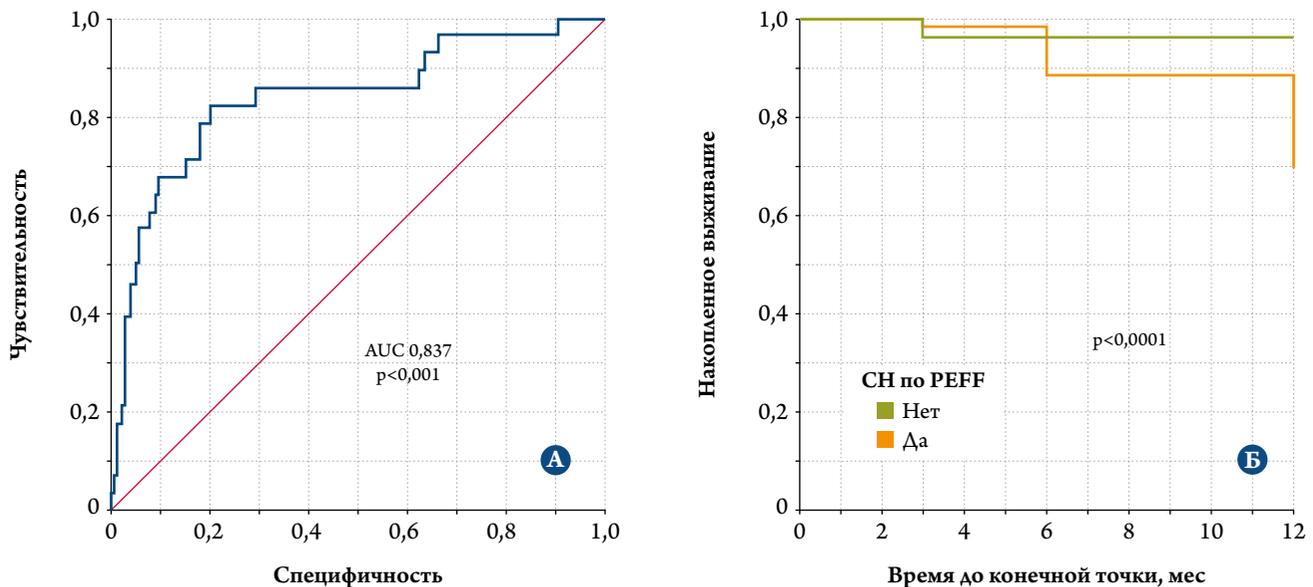
Оценка более 4 баллов по НФА-PEFF с чувствительностью 72% и специфичностью 79% ассоциирована с вы-

Рисунок 4. Оценка ухудшения качества жизни



А – ROC-кривая для HFA-PEFF в отношении ухудшения качества жизни в течение года; Б – кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания без ухудшения качества жизни в зависимости от наличия/отсутствия СН по HFA-PEFF.

Рисунок 5. Оценка риска повторных госпитализаций



А – ROC-кривая для HFA-PEFF в отношении повторных госпитализаций в течение года; Б – кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания без повторной госпитализации в зависимости от наличия/отсутствия СН по HFA-PEFF.

соким риском ухудшения КЖ у пациентов данной категории в течение года (рис. 4, А) Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания без ухудшения КЖ в зависимости от наличия/отсутствия СН по HFA-PEFF представлены на рис. 4, Б.

Для оценки прогностической значимости алгоритма в отношении повторных госпитализаций выполнен однофакторный регрессионный анализ Кокса.

Установлено, что с риском повторной госпитализации ассоциировалось увеличение плотности печени по данным НФЭМ (p=0,001), наличие сахарного диабета (p=0,039), диагноз СН по HFA-PEFF (p=0,031). Оценка более 4 баллов по HFA-PEFF с чувствительностью 77% и специфичностью 81% ассоциирована с более высоким риском повторных госпитализаций у изучаемых пациентов в течение года (рис. 5, А). Кривые Каплана–Мейера

кумулятивной вероятности выживания без повторных госпитализаций в зависимости от наличия/отсутствия СН по HFA-PEFF представлены на рис. 5, Б.

### Обсуждение

В нашей работе у пациентов с клинически проявляющимися АГ и ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  ХСНсФВ была выявлена в 58,9% случаев с помощью модифицированного алгоритма HFA-PEFF. Применение диастолической стресс-ЭхоКГ с пассивным подъемом ног и неинвазивной оценкой ДЗЛА позволило дополнительно выявить СН в 12,8% случаев. Подобные возможности альтернативного метода нагрузочной пробы были продемонстрированы в ранних работах [19, 20]. Так, после пробы с пассивным подъемом ног повышение ДЗЛА, по данным инвазивных методов измерения, наблюдалось у 41% пациентов с нормальными показателями ДЗЛА в покое и коррелировало с доплерографическими показателями диастолической дисфункции [9]. Это может быть связано с развитием фиброза и ремоделированием миокарда у пациентов с длительным анамнезом АГ. Увеличение преднагрузки за счет притока венозной крови от нижних конечностей приводит к увеличению давления наполнения ЛЖ, что и позволяет дополнительно выявить пациентов с ХСНсФВ.

В нашем исследовании, по данным НФЭМ, установлено, что у 51% пациентов наблюдаются повышенные значения плотности печени, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом у исследуемых пациентов в отношении ухудшения КЖ и повторных госпитализаций в течение 1 года. Важное прогностическое значение плотности печени было продемонстрировано и в ранних работах, в том числе у пациентов с ХСН [21, 22].

Поскольку у пациентов с ХСНсФВ нередко отмечается сложность диагностики гипергидратации, для выявления субклинического застоя нашим пациентам проводился БИВА, при помощи которого была выявлена гипергидратация в 46,7% случаев. Следует отметить, что только у 36,1% пациентов отмечались пастозность или отеки нижних конечностей. Полученные результаты обуславливают актуальность оценки субклинического застоя и ее прогностической значимости при помощи БИВА у пациентов с СН [23].

У исследуемых пациентов диагноз СН по алгоритму HFA-PEFF ассоциировался с ухудшением КЖ по опроснику KCCQ и риском повторных госпитализаций по поводу СН в течение года. Полученные данные согласуются с многочисленными результатами работ зарубежных авторов. Так, в исследовании ARIC показано, что оценка по HFA-PEFF выше 5 баллов является предиктором более высокого риска смерти и госпитализации в течение 5 лет [24]. В другой работе также показано прогностическое значение алгоритма HFA-PEFF в отношении смерти от всех причин и повторной госпитализации с декомпенсацией СН [25].

### Заключение

Таким образом, в повседневной клинической практике диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ представляет собой значительную проблему, которая может привести как к гипер-, так и к гиподиагностике. Новый диагностический алгоритм – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ – HFA-PEFF учитывает все современные аспекты диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, предполагает комплексное пошаговое обследование пациентов. Предложенный алгоритм является доступным и позволяет с высокой точностью оценить наличие хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, несмотря на увеличение трудоемкости при обследовании пациентов. В нашем исследовании диагноз хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с клинически проявляющейся артериальной гипертензией был подтвержден в 58,9%, отвергнут – в 10% случаев. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса по сравнению с пациентами с промежуточной вероятностью и без сердечной недостаточности были достоверно выше частота гипергидратации по данным биоимпедансного векторного анализа и более высокие значения плотности печени. Установлено неблагоприятное прогностическое значение диагноза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ по алгоритму HFA-PEFF в отношении отдаленных исходов.

### Ограничения исследования

Технические ограничения проведения инвазивной оценки ДЗЛА; в качестве диастолического стресс-теста использовалась проба с пассивным подъемом ног во избежание получения неравнозначных результатов в связи с наличием у отдельных пациентов состояний, обуславливающих низкую толерантность к физическим нагрузкам (детренированность, заболевания опорно-двигательной системы и т. д.); оценка глобальной систолической функции проведена только у пациентов с синусовым ритмом (n=173); прогностическая значимость алгоритмов относительно смертности не была представлена из-за малого количества событий.

### Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.05.2022

- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(6):996–1004. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0924
- Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *The American Journal of Cardiology*. 2000;86(10):1090–6. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)01165-6
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(7):1948–55. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00118-7
- Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW et al. Outcome of Congestive Heart Failure in Elderly Persons: Influence of Left Ventricular Systolic Function: The Cardiovascular Health Study. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(8):631–9. DOI: 10.7326/0003-4819-137-8-200210150-00006
- Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure: History and epidemiology. *BMJ*. 2000;320(7226):39–42. DOI: 10.1136/bmj.320.7226.39
- Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *European Heart Journal*. 1991;12(3):315–21. PMID: 2040313
- Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галевич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311-74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Ha J-W, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic Stress Test. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1Pt 2):272–82. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.01.037
- Henein MY, Tossavainen E, A'roch R, Söderberg S, Lindqvist P. Can Doppler echocardiography estimate raised pulmonary capillary wedge pressure provoked by passive leg lifting in suspected heart failure? *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2019;39(2):128–34. DOI: 10.1111/cpf.12547
- Tossavainen E, Wikström G, Henein MY, Lundqvist M, Wiklund U, Lindqvist P. Passive leg-lifting in heart failure patients predicts exercise-induced rise in left ventricular filling pressures. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(4):498–507. DOI: 10.1007/s00392-019-01531-w
- 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
- Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca H, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(3):413–21. DOI: 10.1002/ejhf.1614
- Sun Y, Wang N, Li X, Zhang Y, Yang J, Tse G et al. Predictive value of H2 FPEF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):1244–52. DOI: 10.1002/ehf2.13187
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
- Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(5):1245–55. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00531-3
- Joseph SM, Novak E, Arnold SV, Jones PG, Khattak H, Platts AE et al. Comparable Performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1139–46. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000359
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(6):1527–33. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00344-6
- European Association for Study of Liver. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):237–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
- Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Arima H, Tateno R, Ui G et al. Incremental Diagnostic Value of LA Strain With Leg Lifts in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(7):749–58. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.04.006
- Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J et al. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure: Co-morbidities in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):744–58. DOI: 10.1002/ejhf.600
- Saito Y, Kato M, Nagashima K, Monno K, Aizawa Y, Okumura Y et al. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation Journal*. 2018;82(7):1822–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1344
- Soloveva A.E., Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Bayarsaikhan M., Garmash I.V., Fudim M. Prognostic value of liver stiffness in decompensated heart failure: results of prospective observational transient elastography-based study. *Kardiologia*. 2018;17(S10):20–32. [Russian: Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Баярсайхан М., Гармаш И.В., Фудим М. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии. Кардиология. 2018;58(S10):20-32]. DOI: 10.18087/cardio.2488
- Santarelli S, Russo V, Lalle I, De Berardinis B, Vetrone F, Magrini L et al. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017;6(4):339–47. DOI: 10.1177/2048872616641281
- Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(8):640–53. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.03.013
- Sotomi Y, Iwakura K, Hikoso S, Inoue K, Onishi T, Okada M et al. Prognostic significance of the HFA-PEFF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2021;8(3):2154–64. DOI: 10.1002/ehf2.13302

Мареев Ю. В.<sup>1,2</sup>, Ежов М. В.<sup>3</sup>, Виллевалде С. В.<sup>4</sup>, Алиева А. С.<sup>4</sup>, Обрезан А. Г.<sup>5,6</sup>, Тарасов А. В.<sup>1</sup>, Панов А. В.<sup>4</sup>, Константинов В. О.<sup>7</sup>, Сергиенко И. В.<sup>3</sup>, Арутюнов А. Г.<sup>8</sup>, Батюшин М. М.<sup>9</sup>, Гуревич В. С.<sup>5,7,10</sup>, Тарловская Е. И.<sup>11</sup>, Козиолова Н. А.<sup>12</sup>, Громова О. А.<sup>13</sup>, Орлова Я. А.<sup>2</sup>, Арутюнов Г. П.<sup>14</sup>, Мареев В. Ю.<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия
- <sup>2</sup> «Медицинский научно-образовательный центр» ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия
- <sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия
- <sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- <sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
- <sup>6</sup> ООО Группа компаний «Мой медицинский центр», Санкт-Петербург, Россия
- <sup>7</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
- <sup>8</sup> «Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия
- <sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
- <sup>10</sup> ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия
- <sup>11</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
- <sup>12</sup> ФГБУ «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия
- <sup>13</sup> ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, Москва, Россия
- <sup>14</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ: ПОЗИЦИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РОССИЙСКИХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ. СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Данный Совет экспертов посвящен разбору метаанализа по изучению риска фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов на фоне применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и данных по применению омега-3 ПНЖК у пациентов с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями.

Основные положения Совета экспертов: метаанализ по изучению риска ФП у пациентов на фоне применения омега-3 ПНЖК показал повышение риска развития этой аритмии. Однако следует учитывать невысокий риск развития осложнений и то, что не отмечалось статистически значимого повышения риска развития ФП при применении омега-3 ПНЖК в дозе  $\leq 1$  г и стандартной дозе единственного зарегистрированного в Российской Федерации препарата омега-3 ПНЖК при учете всех эпизодов ФП в исследовании ASCEND.

В настоящее время, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, использование омега-3 ПНЖК возможно рассматривать в следующих случаях:

- у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка в дополнение к основной терапии (класс показаний 2b согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) 2020 г. и рекомендациям АНА/ACC/HFSA 2022 г.);
- у пациентов с гипертриглицеридемией ( $> 1,5$  ммоль/л) в составе комбинированной терапии (класс показаний 3b, уровень доказательности В, согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г. и др.);
- у взрослых пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III–V стадии рекомендуется использовать 2 г в день длинноцепочечных омега-3 ПНЖК для снижения уровня триглицеридов (класс показаний 2C).

Данные исследований по применению омега-3 ПНЖК по другим показаниям неоднородны, что может частично объясняться использованием разных форм и доз препаратов.

**Ключевые слова** Омега-3 ПНЖК; мета-анализ; хроническая сердечная недостаточность; триглицеридемия

**Для цитирования** Mareev Yu.V., Ezhov M.V., Villevalde S.V., Alieva A.S., Obrezan A.G., Tarasov A.V. et al. Cardiovascular effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: position of omega-3 polyunsaturated fatty acids in Russian and international guidelines. Council of Experts. Kardiologiia. 2023;63(2):11–18. [Russian: Мареев Ю.В., Ежов М.В., Виллевалде С.В., Алиева А.С., Обрезан А.Г., Тарасов А.В. и др. Сердечно-сосудистые эффекты применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: позиция омега-3

Наряду с эффективностью безопасность применения лекарственных препаратов всегда находится в фокусе внимания специалистов. Поэтому при появлении новых результатов исследований, обзоров литературы, метаанализов, касающихся возможных рисков при использовании даже хорошо известных и широко изученных препаратов, эксперты обсуждают эту информацию с целью представления практикующим врачам структурированных практических рекомендаций по назначению препаратов с учетом индивидуальных особенностей и потребностей пациентов, а также оценки потенциальных рисков и преимуществ.

Так, в 2021 г. был опубликован метаанализ [1] рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучались сердечно-сосудистые эффекты различных форм и дозировок омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и были представлены данные по риску развития фибрилляции предсердий – ФП (7 РКИ, 81210 пациентов). В метаанализ не были включены исследования, в которых омега-3 ПНЖК использовались для профилактики рецидивов ФП после кардиоверсии или возникновения послеоперационной ФП. Результаты метаанализа свидетельствуют об увеличении риска развития ФП на фоне применения омега-3 ПНЖК: от-

ношение рисков (ОР) 1,25, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,46;  $p=0,013$ .

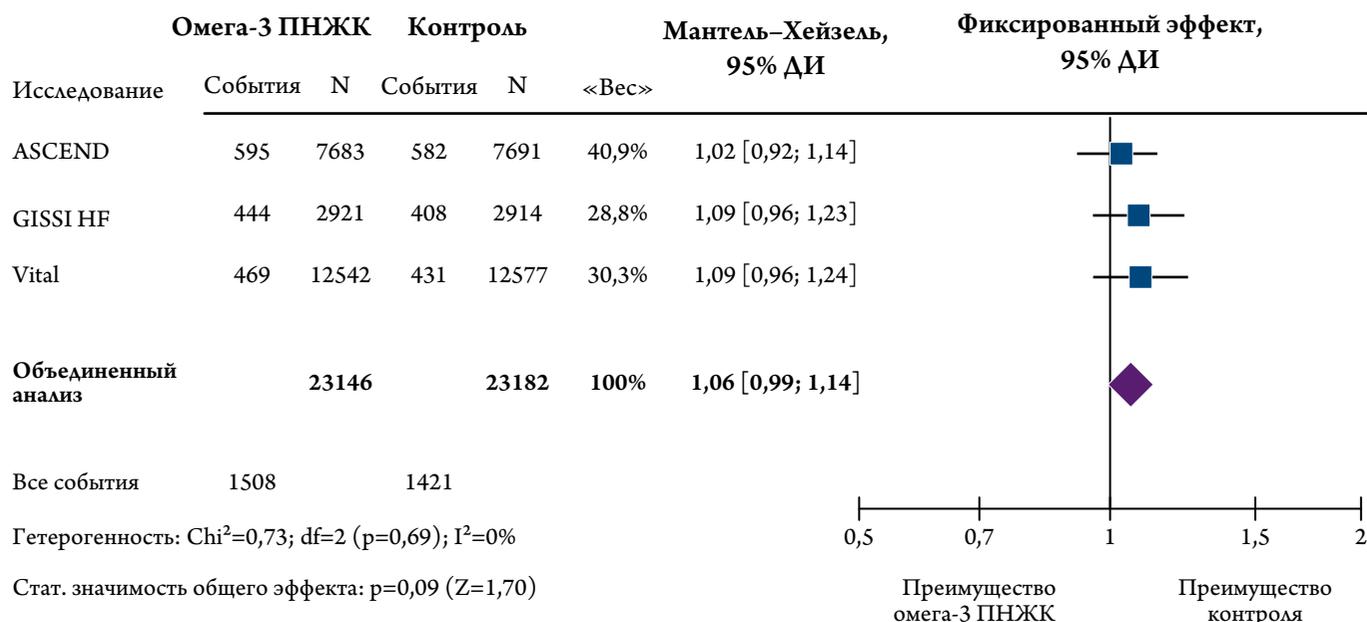
В дополнительном анализе (3 РКИ, 22 271 пациент) оценена связь возникновения ФП с дозой омега-3 ПНЖК, показано повышение риска как при использовании дозы  $\leq 1$  г/сут (4 РКИ, 58 939 пациентов), так и дозы  $>1$  г/сут. При этом риск был выше при использовании больших доз омега-3 ПНЖК: ОР 1,49 (95% ДИ 1,04–2,15;  $p=0,042$ ) и 1,12 (95% ДИ 1,03–1,22;  $p=0,024$ ) при дозе  $>1$  г/сут и  $\leq 1$  г/сут соответственно.

Авторы метаанализа использовали результаты исследования ASCEND, представленные в первичной публикации [2], а не в дополнительной [3], в которой было больше данных по эпизодам ФП. Анализ чувствительности при использовании дополнительного анализа исследования ASCEND не выявил статистически значимого увеличения риска развития ФП при применении омега-3 ПНЖК в дозе  $\leq 1$  г/сут.

Специально для данного совета экспертов было выполнено два дополнительных анализа: первый – с включением исследований с зарегистрированным в России лекарственным средством (ЛП Омега-3 кислот этиловые эфиры 90), который является максимально «очищенным» источником омега-3 ПНЖК [4]; второй – с вклю-

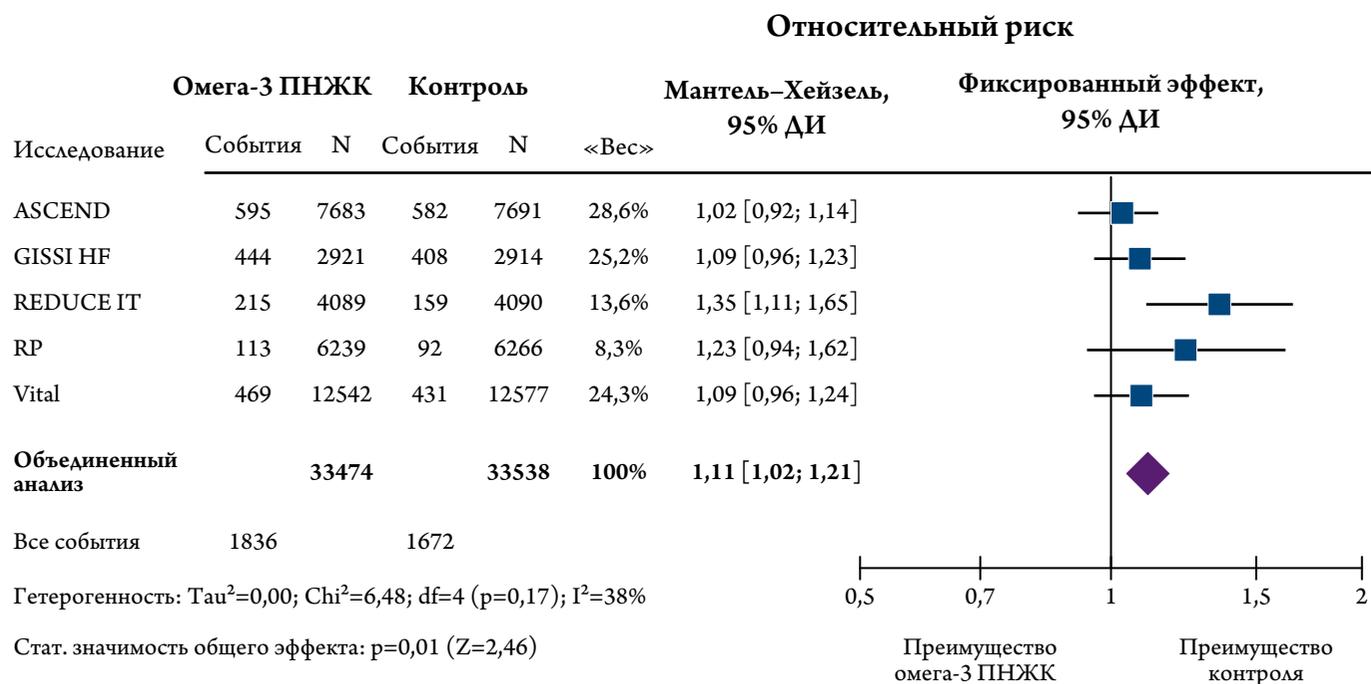
Рисунок 1. Мета-анализ исследований, в которых оценивался риск развития фибрилляции предсердий на фоне применения лекарственного средства – Омега-3 кислот этиловые эфиры 90

### Относительный риск



ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 2.** Метаанализ исследований, в которых оценивался риск развития фибрилляции предсердий на фоне применения эфиров омега-3 ПНЖК



ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ДИ – доверительный интервал.

чением исследований с этиловыми эфирами омега-3 ПНЖК. В обоих случаях данные по исследованию ASCEND взяты из дополнительного анализа [3].

По данным первого анализа (3 РКИ, 46 328 пациентов), число случаев ФП на фоне приема омега-3 ПНЖК было больше, чем в группе плацебо, но различия не были статистически значимыми (рис. 1).

По данным второго анализа (5 РКИ, 67 012 пациентов) с включением эфиров омега-3 ПНЖК, отмечалось увеличение риска развития ФП на 11% (рис. 2). При этом число пациентов, при лечении которых регистрируется ФП, ассоциированная с приемом препарата (number needed to harm), составило 200, что свидетельствует о низком риске развития ФП на фоне применения эфиров омега-3 ПНЖК.

Результаты РКИ FORWARD ( $n=586$ ) у пациентов с персистирующей ФП после электрической кардиоверсии или пароксизмами ФП [5] и метаанализа исследований по применению омега-3 ПНЖК с целью профилактики повторных пароксизмов и послеоперационной ФП у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [6] подтверждают низкий риск развития ФП на фоне применения омега-3 ПНЖК. Более того, в российских РКИ показано снижение риска развития послеоперационной ФП на фоне применения омега-3 ПНЖК у пациентов после АКШ [7, 8], что также продемонстрировали результаты метаанализа исследований с использованием омега-3 ПНЖК для профилактики послеоперационной ФП [9].

### Показания к применению омега-3 ПНЖК в российских и зарубежных клинических рекомендациях

Результаты метаанализа с описанным небольшим увеличением риска развития ФП у пациентов на фоне применения омега-3 ПНЖК делают актуальным обсуждение современных показаний к использованию этих препаратов.

Показания к применению омега-3 ПНЖК в рекомендациях приведены в таблице. В основном омега-3 ПНЖК используются у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или высоким уровнем триглицеридов.

Следует учитывать, что показания к применению препаратов согласно инструкции могут отличаться от показаний в клинических рекомендациях. Так, у единственного зарегистрированного в Российской Федерации лекарственного средства омега-3 ПНЖК по инструкции показаниями к применению являются следующие [17]:

- гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредриксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредриксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А) редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов;

- вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.

### Применение омега-3 ПНЖК у пациентов с ХСН

Эффективность применения омега-3 ПНЖК у пациентов с ХСН изучалась в исследовании GISSI-HF. В исследовании участвовали 6 975 пациентов, которые были разделены на 2 группы и получали либо омега-3 ПНЖК (1 г эфиров эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот), либо плацебо, медиана времени наблюдения составила 3,9 года. По данным исследования, применение омега-3 ПНЖК снижало риск как смерти по всем причинам на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,883–0,998;  $p=0,041$ ), так и комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам) на 8% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,849–0,999;  $p=0,009$ ). Согласно данным исследования, необходимо пролечить 56 человек в течение 3,9 года, чтобы предотвратить одну смерть [18]. Кроме того, в группе лечения снижался риск госпитализации из-за желудочковых аритмий на 28% ( $p=0,013$ ), а по данным анализа в подгруппах исследования GISSI-HF, применение омега-3 ПНЖК по сравнению с плацебо снижало риск срабатывания имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ОР 0,68; 95% ДИ 0,48–0,98;  $p=0,0372$ ), но не ресинхронизаторов-дефибрилляторов [19]. Данные GISSI-HF позволяют предположить влияние омега-3 ПНЖК на желудочковые аритмии, вызванные электрической дестабилизацией поврежденной мембраны кардиомиоцитов при ХСН.

Данные исследования OMEGA-REMODEL 2015 г. подтверждают возможность омега-3 ПНЖК положительно влиять на процессы обратного ремоделирования у пациентов, получающих современную терапию [20]. В исследовании были включены 358 пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда – ОИМ (4–28-й день). Пациенты были распределены в группы, получавшие либо омега-3 ПНЖК 4 г/сут, либо плацебо. По данным магнитно-резонансной томографии, выполнявшейся до и через 6 мес наблюдения, у пациентов в группе лечения отмечалось уменьшение индекса конечного систолического объема левого желудочка. Применение в исследовании не 1 г, а 4 г омега-3 ПНЖК не случайно. По данным проведенных работ как в Европе, так и в России, было показано, что с увеличением дозы омега-3 ПНЖК усиливается положительное влияние последних на процессы обратного ремоделирования миокарда левого желудочка [21] и вариабельность ритма сердца [22]. Эти данные предполагают, что при проведении дальнейших исследований необходимо учитывать дозы омега-3 ПНЖК [23].

По данным метаанализа 2021 г. [24] (12 РКИ, 81 364 пациента), применение омега-3 ПНЖК снижало число повторных госпитализаций в связи с ХСН (относительный риск 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98;  $p=0,02$ ). Следует отметить, что в метаанализ были включены работы, в которых омега-3 ПНЖК изучались как при ХСН (например, GISSI-HF), так и у пациентов с ССЗ, или имеющих высокий риск развития таких заболеваний, а госпитализации в связи с ХСН рассматривались как дополнительные конечные точки (например, исследования VITAL, REDUCE-IT). Применяемые дозы омега-3 ПНЖК варьировали в разных исследованиях от 1 до 6 г/сут.

### Применение омега-3 ПНЖК у пациентов с высоким уровнем триглицеридов

Одним из показаний к применению омега-3 ПНЖК является гипертриглицеридемия у пациентов с ССЗ или пациентов с высоким риском их развития (табл. 1). Основным исследованием, доказавшим эффективность применения омега-3 ПНЖК у таких пациентов, было REDUCE-IT ( $n=8 179$ ), в котором показано, что применение 4 г эфиров эйкозапентаеновой кислоты по сравнению с плацебо (минеральное масло) снижало риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов из группы высокого риска и с диагностированными ССЗ [25] и уровнем триглицеридов 1,52–5,63 ммоль/л.

Возможность применения омега-3 ПНЖК в виде карбоновых кислот у пациентов из группы высокого риска и с диагностированными ССЗ и повышенным уровнем триглицеридов (2,0–5,6 ммоль/л) также изучалась в исследовании STRENGTH ( $n=13 078$  пациентов) [26]. Не обнаружено различий по частоте развития ССО при применении 4 г комбинированного препарата, содержащего как эйкозапентаеновую, так и докозагексаеновую кислоты, или плацебо (кукурузное масло).

После публикации работы возникла серьезная дискуссия о причинах различных результатов исследований REDUCE-IT и STRENGTH [27]. Обсуждались следующие факты: разный состав омега-3 ПНЖК (разное соотношение эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот и разные формы содержания омега-3 ПНЖК: этиловые эфиры и карбоновые кислоты).

Использование в исследовании REDUCE-IT минерального масла могло негативно влиять на состояние пациентов в группе контроля [28]. Однако следует учитывать, что экспериментальные работы показали безопасность минерального масла, а в РКИ JELIS было продемонстрировано снижение риска развития ССО при применении 1,8 г эйкозапентаеновой кислоты [29], однако исследование было открытым.

В исследовании REDUCE-IT было больше пациентов с ишемической болезнью сердца – ИБС (71% против 56%)

Таблица 1. Показания к применению омега-3 ПНЖК согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям

Рекомендации	Показание
<b>Хроническая сердечная недостаточность</b>	
2022 АНА/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure [10]	У пациентов с ХСН II–IV класса по NYHA использование омега-3 ПНЖК можно рассмотреть как дополнительную терапию для снижения риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (2В, В-В)
Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 Российского кардиологического общества (РКО) [11]	Пациентам с ХСНнФВ, находящимся на стандартной терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/АРА/валсартан + сакубитрил, антагонистами альдостерона и диуретиками, рекомендуется рассмотреть возможность применения препаратов группы омега-3 ПНЖК, триглицеридов, включая другие эфиры и кислоты, для улучшения прогноза. ЕОК IIb В (УУР С, УДД 2)
<b>Пациенты с высоким уровнем триглицеридов</b>	
2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [12]	Пациентам из группы высокого риска с уровнем триглицеридов >1,5 ммоль/л (135 мг/дл), несмотря на терапию статинами и изменение образа жизни, можно рассмотреть омега-3 ПНЖК (икозапент этил 2 г 2 раза в сутки) в комбинации со статинами (IIb В)
2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [13]	Пациентам из группы высокого риска с уровнем триглицеридов 1,5–5,6 ммоль/л (135–499 мг/дл), сохраняющимся несмотря на терапию статинами, следует рассмотреть омега-3 ПНЖК (икозапент этил 2 г 2 раза в сутки) в комбинации со статинами (IIa В)
Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2020 [14]	У больных из группы высокого/очень высокого риска с уровнем триглицеридов 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на терапию статинами, добавить фенофибрат и при недостаточном эффекте или при непереносимости фенофибрата добавить омега-3 ПНЖК 2 г 2 раза в сутки (IIa В)
	У больных из группы высокого риска, достигших целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и уровня триглицеридов >2,3 ммоль/л, добавить фенофибрат; при его непереносимости добавить омега-3 ПНЖК 2 г 2 раза в сутки (IIb С)
<b>Пациенты с сахарным диабетом или предиабетом</b>	
2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [15]	При недостижении целевого уровня триглицеридов на фоне терапии статинами и фибратами можно рассмотреть добавление омега-3 ПНЖК в высокой дозе (4 г/сут) или икозапент этила
Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 [16]	1. Пациентам с сахарным диабетом следует рекомендовать изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела (при необходимости), DASH (англ. – Dietary Approaches to Stop Hypertension – диетические подходы для лечения гипертонии) или средиземноморскую диету, снижение употребления насыщенных и трансжиров, увеличение употребления омега-3 ПНЖК, растворимой клетчатки и растительных станоидов с пищей, а также увеличение физической активности для улучшения липидного состава крови и снижения риска развития атеросклеротических ССЗ (А)
	2. Пациентам с сахарным диабетом и атеросклеротическими ССЗ или другими факторами риска ССЗ, получающим статины, с контролируемым уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, но с повышенным уровнем триглицеридов (135–499 мг/дл), можно рассмотреть возможность добавления икозапент этила для снижения риска развития ССЗ (А)

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; УУР – уровень убедительности рекомендаций; УДД – уровень достоверности доказательств; ЕОК – Европейское общество кардиологов.

и связанное с этим большее число осложнений (в группах плацебо 22,0% в REDUCE IT и 12,2% в STRENGTH).

### Другие показания к применению омега-3 ПНЖК

Влияние омега-3 ПНЖК на риск развития ССЗ в разных популяциях пациентов изучалось достаточно широко. В 2021 г. был представлен метаанализ всех РКИ по применению омега-3 ПНЖК с данными по сердечно-сосудистым исходам (40 РКИ, 135 267 пациентов) [30]. Следует учитывать, что в метаанализ включены РКИ с участием пациентов с разными заболеваниями, с применением разных дозировок омега-3 ПНЖК. При этом эффекты омега-3 ПНЖК могут различаться в зависимости от дозы и категории пациентов.

По данным этого метаанализа, на фоне применения омега-3 ПНЖК снижалось число ОИМ (ОР 0,87;

95% ДИ 0,80–0,96), осложнений, связанных с ИБС (ОР 0,90; 95% ДИ 0,84–0,97), и смерти от ИБС (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98). В работе изучались разные дозы омега-3 ПНЖК (от 400 до 5500 мг, средняя доза 1211 мг/сут). Регрессионный анализ показал, что увеличение дозы омега-3 ПНЖК на 1 г/сут приводит к снижению риска на 5,8% ( $p < 0,01$ ). Не было различий по эффектам в исследованиях с использованием только эйкозапентаеновой кислоты и комбинации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. В метаанализ не включены результаты недавних крупных РКИ STRENGTH и OMEMI.

Следует учитывать, что, по всей видимости, эффекты омега-3 ПНЖК могут различаться не только в зависимости от дозы лекарственного средства и категории пациентов, но и от количества рыбы, которое употребляли участники. Так, по данным исследования VITAL ( $n=25\,871$ ),

в котором изучалось применение комбинации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (1 г омега-3 ПНЖК) для первичной профилактики ССЗ, не выявлено снижение частоты развития ССО на фоне применения омега-3 ПНЖК. При этом анализ в подгруппах показал снижение риска развития осложнений у пациентов, употребляющих менее 1,5 порций рыбы в неделю (уменьшение на 19%; ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,98). И хотя к результатам анализов в подгруппах всегда нужно относиться с осторожностью, эти данные могут иметь биологический смысл.

Отдельный вопрос – это применение омега-3 ПНЖК у пациентов после ОИМ. В классическом исследовании GISSI-Prevenzione с участием 5 666 пациентов показано, что применение 1 г омега-3 ПНЖК снижает риск комбинированной точки (смерть, нефатальный ОИМ и инсульт) у пациентов, недавно перенесших ОИМ ( $\leq 3$  мес) [31]. Исследование GISSI-Prevenzione проведено до широкого применения экстренной реваскуляризации и статинов в лечении пациентов с ОИМ. В 2010 г. было проведено исследование OMEGA у 3 851 пациента на современной терапии ОИМ, из них у 77,8% пациентов было выполнено экстренное стентирование, и у большинства отсутствовала систолическая дисфункция. В итоге применение эфиров 1 г омега-3 ПНЖК не улучшало исходов у пациентов по сравнению с плацебо (оливковое масло) [32]. В 2018 г. вышел метаанализ, не выявивший снижения риска развития ССО с помощью омега-3 ПНЖК у пациентов с установленным диагнозом ИБС [33].

В 2020 г. опубликовано двойное слепое РКИ ОМЕМІ (n=1027), в котором проводилась оценка эффективности применения биодобавки, содержащей 1,8 г омега-3 ПНЖК (комбинация эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) у пациентов 70–82 лет, перенесших ОИМ в течение 2–8 нед до включения в исследование. Применение этой формы омега-3 ПНЖК по сравнению с плацебо (кукурузное масло) не влияло на прогноз [34]. При этом, по данным анализа в подгруппах исследования ОМЕМІ, отмечалось снижение риска развития ССО у пациентов в зависимости от достигнутой концентрации эйкозапентаеновой кислоты, однако риск развития ФП также возрастал с увеличением ее концентрации в крови [35]. Кроме того, по данным анализа в подгруппах исследования REDUCE-IT, применение 4 г эйкозапентаеновой кислоты снижало риск развития ССО у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [36].

Еще одной областью применения омега-3 ПНЖК являются хронические заболевания почек. По данным анализа в подгруппах исследования REDUCE-IT, на фоне приема 4 г эйкозапентаеновой кислоты отмечалось снижение частоты развития ССО у пациентов

как с нормальной, так и сниженной скоростью клубочковой фильтрации [37]. По данным обновленных рекомендаций National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) по питанию пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 2020 г., применение омега-3 ПНЖК в дополнение к диетотерапии для нормализации липидного состава крови у пациентов с заболеваниями почек рекомендовано в следующих случаях [38]:

- у взрослых пациентов с ХБП V стадии, находящихся на поддерживающем гемодиализе, рекомендуется 1,3–4 г в день длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, которые могут рассматриваться как средство для снижения уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (2С) и увеличения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (2D);
- у взрослых пациентов с ХБП V стадии, которые находятся на перитонеальном диализе, оправдано назначение 1,3–4 г в день длинноцепочечных омега-3 ПНЖК для улучшения липидного состава крови (экспертное мнение);
- у взрослых пациентов с ХБП III–V стадии рекомендуется использовать 2 г в день длинноцепочечных омега-3 ПНЖК для снижения уровня триглицеридов (2С).

## Заключение

Мета-анализ по изучению риска развития фибрилляции предсердий у пациентов на фоне применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот показал повышение риска развития этой аритмии. Однако следует учитывать невысокий риск развития осложнений и то, что не отмечалось статистически значимого повышения риска развития фибрилляции предсердий при применении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе  $\leq 1$  г и стандартной дозы единственного зарегистрированного в Российской Федерации препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при учете всех эпизодов развития фибрилляции предсердий в исследовании ASCEND.

В настоящее время, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот возможно рассматривать у пациентов следующих категорий:

- с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в дополнение к основной терапии (класс показаний 2b согласно рекомендациям РКО 2020 г. и рекомендациям АНА/АСС/НФСА 2022 г.) [10, 11];
- с гипертриглицеридемией ( $>1,5$  ммоль/л) в составе комбинированной терапии (класс показаний IIb, уровень доказательности B, согласно Европейским реко-

мендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г.);

- взрослые пациенты с хронической болезнью почек III–V стадии, рекомендуется использовать 2 г в день длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для снижения уровня триглицеридов (2С).

Данные исследований по применению омега-3 полиненасыщенных жирных кислот по другим показаниям неоднородны, что может частично объясняться использованием разных форм и доз препаратов.

*Дополнительный мета-анализ, представленный в данной статье, выполнен за счет госзадания МНОЦ МГУ.*

#### Конфликт интересов

*Авторы документа заявляют о выступлении с научными докладами на симпозиумах, и/или выступали как эксперты на мероприятиях, организованных компанией ООО «Эбботт Лэбораториз».*

Статья поступила 05.01.2023

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine  $\omega$ -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2021;144(25):1981–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654
- Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1540–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
- Parish S, Mafham M, Offer A, Barton J, Wallendszus K, Stevens W et al. Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplements on Arrhythmias. *Circulation*. 2020;141(4):331–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044165
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zaychik B.Ts., Ruzhitsky A.O. Comprehensive study of the composition of fish fat extracts and quantitative criteria for distinguishing standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids extracts. *Kardiologiya*. 2020;60(5):47–56. [Russian: Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Кардиология*. 2020;60(5):47–56]. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053
- Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J et al. Omega-3 Fatty Acids for the Prevention of Recurrent Symptomatic Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):463–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.021
- Mariani J, Doval HC, Nul D, Varini S, Grancelli H, Ferrante D et al. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids to Prevent Atrial Fibrillation: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e005033. DOI: 10.1161/JAHA.112.005033
- Panov A.V., Gordeev M.L., Nilk R.Ya., Korzhenevskaya K.V., Usova E.A. Omega-3 fatty acid (Omacor) therapy for atrial fibrillation prevention after surgical myocardial revascularization (AXIOMA Study). *Arterial Hypertension*. 2008;14(2):162–4. [Russian: Панов А.В., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я., Корженевская К.В., Усова Е.А. Применение ОМАКОРА для предупреждения фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. (Исследование АКЦИОМА). *Артериальная гипертензия*. 2008;14(2):162–4]. DOI: 10.18705/1607-419X-2008-14-2-162-164
- Rubanenko O.A., Shchukin Yu.V., Limareva L.V., Ryzanova T.K., Rubanenko A.O., Davydkin I.L. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: the Role in Prevention of Atrial Fibrillation in Patients with Coronary Artery Disease after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):12–9. [Russian: Рубаненко О.А., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Рязанова Т.К., Рубаненко А.О., Давыдкин И.Л. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: значение в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(1):12–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-02
- Wang H, Chen J, Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2018;51(2):105–15. DOI: 10.1007/s10840-018-0315-5
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
- Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галаявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- 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
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badiermon L et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290(1):140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S. et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/Russian National Atherosclerosis Society (RNAS, Russia) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;2:6–29. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С. и др. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК)/Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020;2:6–29]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2022;40(1):10–38. DOI: 10.2337/cd22-as01
- State Register of Medicines. Registration certificate of the drug Omacor. Av. at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d0332634a18](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d0332634a18). [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение препарата Ома-

- кор. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d03332634a18](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f089875-e660-4bbf-ae28-d03332634a18)]
18. GISSI-HF investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9645):1223–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
  19. Finzi AA, Latini R, Barlera S, Rossi MG, Ruggeri A, Mezzani A et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *American Heart Journal*. 2011;161(2):338-343.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.032
  20. Heydari B, Abbasi SA, Shah R, Abdullah S, Feng J, Harris W et al. Effect of purified omega-3 fatty acids on reducing left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (OMEGA-REMODEL study): a double-blind randomized clinical trial. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(Suppl 1):O7. DOI: 10.1186/1532-429X-17-S1-O7
  21. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *American Heart Journal*. 2011;161(5):915.e1-915.e9. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.02.011
  22. Mareev V.Yu., Mareev Yu.V. Influence of Omega-3 PUFA on Non-invasive factors determining the risk of arrhythmias excess and sudden cardiac death in patients with HFpEF with ischemic etiology (ONYX). *Kardiologiya*. 2020;60(10):86–98. [Russian: Мареєв В.Ю., Мареєв Ю.В. Влияние Омакор на Неинвазивные маркеры внезапной сердечной смерти у больных с Сердечной недостаточностью ишемической этиологии (Результаты исследования ОНИКС). *Кардиология*. 2020;60(10):86-98]. DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1327
  23. Meyer B, Groot R. Effects of Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Cardiovascular Mortality: The Importance of the Dose of DHA. *Nutrients*. 2017;9(12):1305. DOI: 10.3390/nu9121305
  24. Barbarawi M, Lakshman H, Barbarawi O, Alabdouh A, Al Kasabeh M, Djousse L et al. Omega-3 supplementation and heart failure: A meta-analysis of 12 trials including 81,364 participants. *Contemporary Clinical Trials*. 2021;107:106458. DOI: 10.1016/j.cct.2021.106458
  25. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
  26. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268–80. DOI: 10.1001/jama.2020.22258
  27. Sharma G, Martin SS, Blumenthal RS. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Major Adverse Cardiovascular Events: What Matters Most: the Drug, the Dose, or the Placebo? *JAMA*. 2020;324(22):2262–4. DOI: 10.1001/jama.2020.22387
  28. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PhG et al. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation*. 2022;146(5):372–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410
  29. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*. 2007;369(9567):1090–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3
  30. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani RV, Laukkanen JA. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(2):304–13. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034
  31. Marchioli R. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*. 1999;354(9177):447–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07072-5
  32. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H et al. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948562
  33. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiology*. 2018;3(3):225–34. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5205
  34. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021;143(6):528–39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209
  35. Myhre PL, Kalstad AA, Tveit SH, Laake K, Schmidt EB, Smith P et al. Changes in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and risk of cardiovascular events and atrial fibrillation: A secondary analysis of the MEMI trial. *Journal of Internal Medicine*. 2022;291(5):637–47. DOI: 10.1111/joim.13442
  36. Gaba P, Bhatt DL, Steg PhG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA et al. Prevention of Cardiovascular Events and Mortality With Icosapent Ethyl in Patients With Prior Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):1660–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.035
  37. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PhG, Brinton EA et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation*. 2021;144(22):1750–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560
  38. Izkizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carroero J-J, Chan W et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;76(3):S1–107. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006

Голухова Е.З., Бердибеков Б.Ш., Рузина Е.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПО СРАВНЕНИЮ С АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К ПРИ ТРОМБОЗЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОБНОВЛЕННЫЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

<i>Цель</i>	Проведение систематического обзора и мета-анализа эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) при лечении тромбоза левого желудочка (ЛЖ).
<i>Материал и методы</i>	Поиск проводился в базах данных PubMed, Google Scholar исследований, в которых имело место сравнение ПОАК с АВК при лечении тромбоза ЛЖ в отношении риска развития тромбоэмболических событий, геморрагических осложнений и резолюции тромба. Для расчета отношения шансов (ОШ) с целью оценки эффекта использовалась модель фиксированных эффектов.
<i>Результаты</i>	Для данного систематического обзора и мета-анализа было отобрано 19 исследований, 2 из которых были рандомизированными и 17 являлись когортными. Статьи, включенные в систематический обзор и мета-анализ, были опубликованы с 2018 по 2021 г. Общее число пациентов с тромбозом ЛЖ, включенных в мета-анализ, составило 2970 человек, из них 1879 (61,2%) – мужчины. Средний возраст больных составил 58,8 лет, средняя продолжительность периода наблюдения – 17,9 месяцев. Мета-анализ показал, что при сравнении ПОАК с АВК в отношении частоты развития изучаемых исходов статистически значимых различий получено не было: тромбоэмболические события (ОШ 0,86; 95% ДИ: 0,67–1,10; $p=0,22$ ), геморрагические осложнения (ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,55–1,07; $p=0,12$ ), резолюция тромба (ОШ 0,96; 95% ДИ: 0,76–1,22; $p=0,77$ ). При проведении анализа подгрупп ривароксабан в сравнении с АВК статистически значимо (в 4,8 раза) снижал риск тромбоэмболических осложнений (ОШ 0,21; 95% ДИ: 0,05–0,83; $p=0,03$ ), при отсутствии статистически значимых различий в отношении геморрагических событий (ОШ 0,60; 95% ДИ: 0,21–1,71; $p=0,34$ ) и резолюции тромба (ОШ 1,44; 95% ДИ: 0,83–1,31; $p=0,20$ ). В группе приема апиксабана было статистически значимо больше (в 4,88 раза) случаев резолюции тромба, чем в группе АВК (ОШ 4,88; 95% ДИ: 1,37–17,30; $p=0,01$ ), данные о геморрагических и тромбоэмболических осложнениях для апиксабана отсутствовали.
<i>Выводы</i>	Терапевтическая эффективность и побочные эффекты ПОАК при лечении пациентов с тромбозом ЛЖ были сходны с таковыми у АВК в отношении тромбоэмболических событий, кровотечения и резолюции тромба.
<i>Ключевые слова</i>	Антагонист витамина К; прямые оральные антикоагулянты; тромбоз левого желудочка; тромбоэмболия; кровотечение; резолюция тромба
<i>Для цитирования</i>	Golukhova E.Z., Berdibekov B.Sh., Ruzina E.V. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: an updated systematic review and meta-analysis. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(2):19–26. [Russian: Голухова Е.З., Бердибеков Б.Ш., Рузина Е.В. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с антагонистами витамина К при тромбозе левого желудочка: обновленный систематический обзор и мета-анализ. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):19–26].
<i>Автор для переписки</i>	Рузина Евгения Владимировна. E-mail: kykyryzinka2@yandex.ru

### Введение

После перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у 15% больных возникает такое грозное осложнение, как тромбоз левого желудочка (ЛЖ), который чаще всего развивается в условиях снижения систолической функции ЛЖ [1]. С началом эры реперфузионной и антитромботической терапии частота тромбоза ЛЖ у больных ИМ значительно снизилась [2, 3]. По данным некоторых источников, в 5% случаев у больных с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ)

и в 9% случаев у больных с передним ИМпСТ диагностировался тромбоз ЛЖ [3–5]. Текущие клинические рекомендации Американской коллегии кардиологов [American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)] 2013 г. по ведению ИМпСТ рекомендуют использование у пациентов с бессимптомным тромбозом ЛЖ после ИМпСТ антагонистов витамина К (АВК) продолжительностью не менее 3 месяцев в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии [6]. По сравнению с АВК

прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) обладают более благоприятным профилем безопасности, быстрым началом действия, надежным терапевтическим эффектом в отсутствие необходимости регулярного мониторинга показателя международного нормализованного отношения (МНО), а также меньшим количеством лекарственных взаимодействий [7]. Однако результаты использования ПОАК при тромбозе ЛЖ весьма ограничены, вследствие чего применение ПОАК при тромбозе ЛЖ остается весьма спорным вопросом. Многие обсервационные исследования показали сопоставимость безопасности и эффективности ПОАК в сравнении с АВК при лечении тромбоза ЛЖ [8–10]. Однако большинство данных исследований были одноцентровыми с небольшими размерами выборки и малым количеством событий. Кроме того, недавнее крупное когортное исследование выявило более высокий риск инсульта или системной эмболии при приеме ПОАК, и некоторые авторы высказали сомнение в отношении их использования в лечении тромбоза ЛЖ [11].

### **Цели анализа**

Целью нашего систематического обзора и мета-анализа была оценка безопасности и эффективности ПОАК в сравнении с АВК при лечении тромбоза ЛЖ.

### **Материал и методы**

#### **Поиск публикаций и отбор исследований**

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA) [12, 13]. Протокол был проспективно зарегистрирован в PROSPERO – Международном проспективном реестре систематических обзоров (регистрационный номер CRD42022324075).

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и Google Scholar. Для поиска данных в базе данных PubMed мы использовали следующие ключевые слова: ( (left ventricular thrombus) OR (LV thrombus)) AND ( (treatment)) AND ( (warfarin) OR (vitamin K antagonist)) AND ( (direct oral anticoagulant)). Также проводился ручной поиск среди ссылок из отдельных обзорных статей, мета-анализов и консенсусных заявлений. Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: left ventricular thrombus, intraventricular thrombus, direct oral anticoagulant, DOAC, NOAC, vitamin K antagonist. Отбор подходящих исследований для включения в этот систематический обзор и мета-анализ проводился двумя авторами независимо друг от друга, были изучены абстракты и полнотекстовые статьи на соответствие критериям включения. Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 09.04.2022 г.

### **Критерии включения/исключения**

Критериями включения исследований в систематический обзор с последующим мета-анализом были: исследование, в которых имели место сравнение ПОАК с АВК при лечении тромбоза ЛЖ, сведения об интересующих исходах в каждой группе (частота резольции тромба, тромбоэмболические и геморрагические осложнения). В мета-анализ включались как рандомизированные, так и когортные клинические исследования. Помимо полнотекстовых статей, в систематический обзор были включены абстракты, если они содержали необходимые сведения о количестве исходов в каждой группе. Минимальный срок наблюдения в исследованиях составил 3 месяца. Статьи на других языках, кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из мета-анализа.

### **Оценка методологического качества**

Оценка систематической ошибки (Risk of bias) в рандомизированных клинических исследованиях проводилась в соответствии с Кокрановскими критериями оценки методологического качества (RoB 2 tool) [14]. Оценка качества когортных исследований определялась по шкале Ньюкасл-Оттава [15]. Оценка исследований проводилась на основе определения следующих основных критериев: отбор исследовательских групп, сопоставимость групп, установка интересующего исхода. Все несоответствия устранялись путем обсуждения работы авторами.

### **Статистический анализ**

Все виды статистического анализа проводили с помощью программы RevMan 5 [16]. Графически основные результаты представлены в виде «форест» диаграммы или блобогаммы (Forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I<sup>2</sup>. Интерпретация оценки статистической гетерогенности по индексу I<sup>2</sup> проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому I<sup>2</sup> = 0–40% соответствует незначительной гетерогенности; 30–60% – умеренной гетерогенности; 50–90% – значительной гетерогенности; 75–100% – высокой гетерогенности. Также оценка статистической гетерогенности оценивалась по p-value, определенному с помощью критерия  $\chi^2$ , где p < 0,1 – наличие статистически значимой гетерогенности, а p ≥ 0,1 – отсутствие значимой статистической гетерогенности. Выраженность эффекта оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Эффект считался статистически значимым при p < 0,05. Для расчета ОШ с целью оценки эффекта использовали модель фиксиро-

ванных эффектов. Возможное наличие систематических ошибок, связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, анализировали с помощью визуальной оценки воронкообразной диаграммы (Funnel plot).

## Результаты

### Результаты поиска литературы

В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed и Google Scholar всего было найдено 248 публикаций. Число публикаций после удаления дубликатов составило 241. После анализа заголовков и аннотаций поставленной цели соответствовали 40 публикаций. Наиболее частыми причинами исключения статей были несоответствие поставленной цели, отсутствие данных по количеству исследуемых исходов к каждой группе, а также исключались обзорные статьи, обсуждения, мнения отдельных экспертов.

Таким образом, окончательно в наш обзор было отобрано 19 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на схеме 1 (представлена в дополнительных материалах на сайте журнала).

### Общая характеристика исследований

Общее количество пациентов с тромбозом левого желудочка, включенных в наш мета-анализ, составило 2970 человек, из них 1879 – мужчины (74,3%). Отобранные статьи были опубликованы с 2018 по 2021 гг. Средний возраст больных составил 58,8 лет, средняя продолжительность периода наблюдения – 17,9 месяцев. Данные о дизайне исследования, конечных точках, исходных характеристиках пациентов обобщены в таблицах 1 и 2.

### Риск систематической

#### ошибки во включенных исследованиях

Воронкообразные графики для тромбоэмболических событий, кровотечений и резольюции тромба не продемонстрировали признаков систематической ошибки публикации (рис. 1, представлен в дополнительных материалах на сайте журнала)

### Тромбоэмболические события

Данные о тромбоэмболических исходах были доступны в 17 исследованиях. Общее количество развития тромбоэмболических событий в группе приема ПОАК составило 10 (14,7% от 720 пациентов), тогда как в группе АВК – 410 (20,6% от 1994 пациентов). При объединенном анализе не было получено статистически значимой разницы развития тромбоэмболических событий применения ПОАК в сравнении с АВК (ОШ 0,86; 95% ДИ: 0,67–1,10;  $p=0,22$ ). Тест на неоднородность не был значимым,  $p=0,29$ ,  $I^2=14\%$  (рис. 2 А).

### Геморрагические осложнения

Данные о геморрагических событиях были доступны в 16 исследованиях. Общее количество развития случаев больших кровотечений в группе приема ПОАК составило 50 (7,1% от 703 пациентов), тогда как в группе АВК – 173 (8,9% от 1952 пациентов). Мета-анализ показал, что частота геморрагических событий снижалась в группе приема ПОАК, однако данные различия не достигли статистической значимости (ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,55–1,07;  $p=0,12$ ). Тест на неоднородность не был значимым,  $p=0,39$ ,  $I^2=6\%$  (рис. 2 Б).

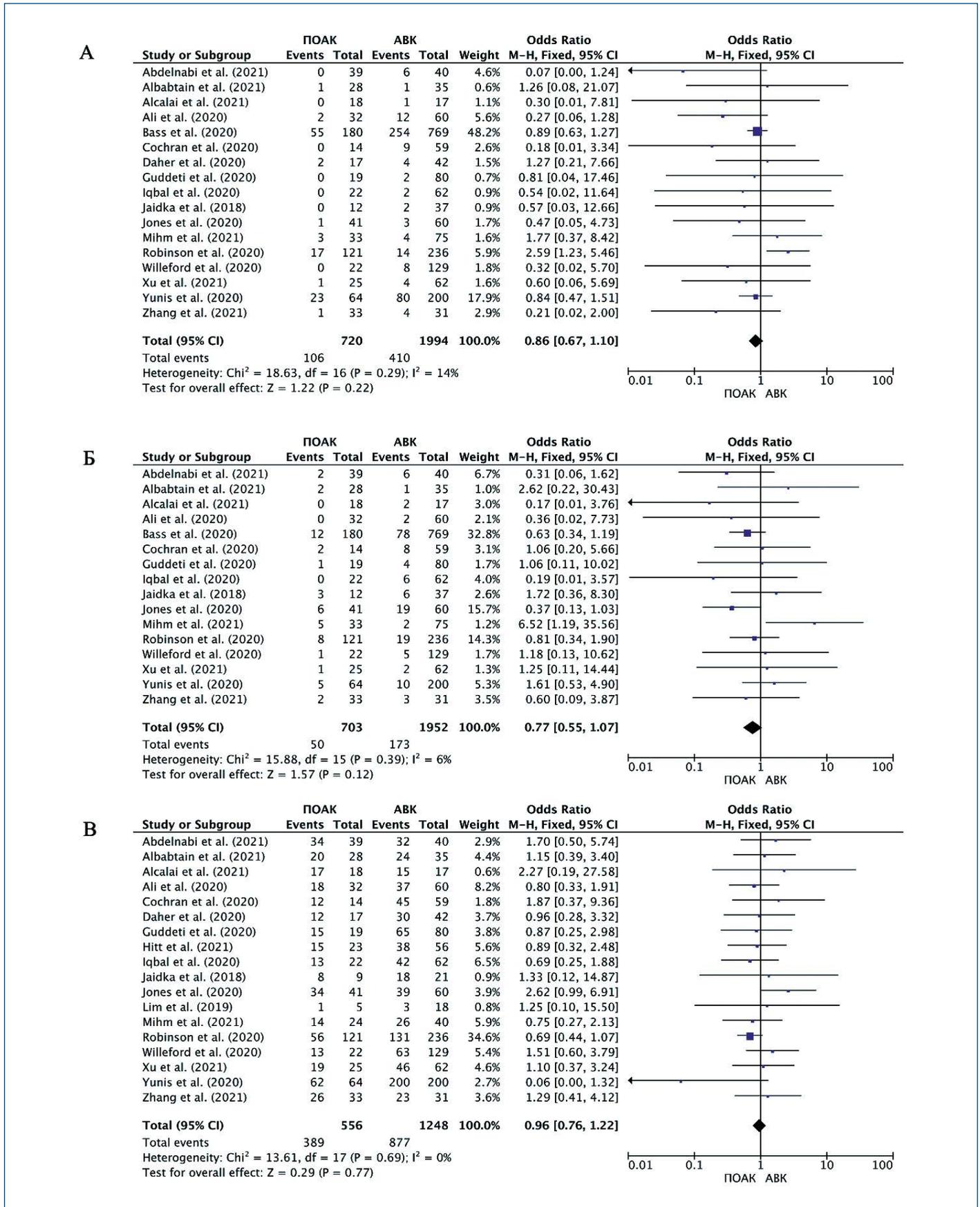
### Резолюция тромба ЛЖ

Данные о резольюции тромба в ЛЖ по результатам ЭхоКГ на фоне приема ПОАК в сравнении с варфарином были доступны в 18 исследованиях. Общее количество пациентов с резольюцией тромба в группе приема ПОАК составило 389 (70,0% от 556 пациентов), тогда как в группе АВК – 877 (70,3% от 1248 пациентов). Мета-анализ показал, что сравнение групп приема ПОАК с АВК не выявило статистически значимой разницы в частоте резольюции тромба ЛЖ (ОШ 0,96; 95% ДИ: 0,76–1,22;  $p=0,77$ ). Тест на неоднородность не был значимым,  $p=0,69$ ,  $I^2=0\%$  (рис. 2 В).

## Обсуждение

В нашем исследовании при проведении сравнительного анализа двух режимов антикоагулянтной терапии – различных ПОАК и АВК для лечения тромбоза ЛЖ – не было выявлено статистически значимых различий в отношении достижения конечных точек эффективности и безопасности, таких как тромбоэмболические события, кровотечения и резольюция тромба. Полученные нами результаты говорят о возможности применения ПОАК у данной когорты больных. ПОАК имеют немало преимуществ перед АВК и давно привлекли к себе внимание исследователей со всего мира, поскольку они показали свою эффективность и безопасность, сравнимую с применением АВК при различных заболеваниях, требующих применения антикоагулянтов. В последние годы резко возросло количество публикаций, посвященных ПОАК, в том числе и их применению при лечении тромбоза ЛЖ. Нами был проведен анализ 19 исследований, которые включали в себя 2970 больных – больше, чем в предшествующих опубликованных мета-анализах. За последние два года было опубликовано несколько крупных мета-анализов, исследующих данную тематику. Один из последних крупных мета-анализов [32], который включал в себя 18 исследований (всего 2666 больных), также не показал статистически значимых различий в частоте развития кровотечений, тромбоэмболий и резольюции тромба. Интересно, что в этом исследовании [32] применение ПОАК в сравнении с АВК ассоциировалось со статистически значимым

Рисунок 2. «Форест» диаграмма отношения шансов (логарифмическая шкала) для (А) тромбоземболических рисков, (Б) геморрагических осложнений и (В) резольции тромба при приеме ПОАК в сравнении с АВК



Центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1. ПОАК – прямой оральный антикоагулянт, АВК – антагонист витамина К, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 1. Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Исследование (первый автор), год	Пациентов, (n)	Дизайн исследования	Группа АВК, n (%)	Группа ПОАК, n (%)	Тип ПОАК, дозировка, n (%)	Конечные точки	Период наблюдения, мес.
Abdelnabi et al. (2021) [17]	79	Рандомизированное	40 (50,6)	39 (49,4)	Ривароксабан 20 мг/сут., 100%	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение	6
Albaba et al. (2021) [18]	63	Ретроспективное когортное	35 (55,6)	28 (44,4)	Ривароксабан 20 мг/сут., 100%	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, смертность	Ривароксабан 9,5 [6–32,5], варфарин 14 [3–41]
Alcalai et al. (2021) [19]	35	Рандомизированное	17 (48,6)	18 (51,4)	Апиксабан 10 мг/сут., 100%	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, повторная госпитализация, смертность	3 [2,8–3,1]
Ali et al. (2020) [20]	92	Ретроспективное когортное	60 (65,2)	32 (34,8)	Ривароксабан 18 (56,3%), Апиксабан 13 (40,6%), Дабигатран 1 (3,1%)	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, смертность	12
Bass et al. (2020) [21]	949	Ретроспективное когортное	769 (81)	180 (19)	Ривароксабан 77 (42,8%), Апиксабан 79 (43,9%), Дабигатран 29 (16,1%)	Тромбоэмболия, большое кровотечение	3
Cochran et al. (2020) [8]	73	Ретроспективное когортное	59 (80,8)	14 (19,2)	Ривароксабан, Апиксабан, Дабигатран, Эдоксабан	Резолюция тромба, инсульт, острый коронарный синдром (ОКС), смерть от всех причин, кровотечение	12
Daher et al. (2020)* [22]	59	Ретроспективное когортное	42 (71,2)	17 (28,8)	Ривароксабан 15–20 мг/сут 4 (23,5%), Апиксабан 5–10 мг/сут. 12 (70,6%), Дабигатран 220–300 мг/сут 1 (5,9%)	Резолюция тромба, тромбоэмболия	3
Guddeti et al. (2020) [9]	99	Ретроспективное когортное	80 (81)	19 (19)	Ривароксабан 2 (10,5%), Апиксабан 15 (78,9%), Дабигатран 2 (10,5%)	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение	Медиана 12, среднее 10,4±3,4
Hitt et al. (2021) [23]	76	Ретроспективное когортное	56 (73,7)	23 (30,3)	н/д	Резолюция тромба	4,9 [0,3–22,7]
Iqbal et al. (2020) [10]	84	Ретроспективное когортное	62 (73,9)	22 (26,2)	Ривароксабан 20 мг/сут. 13 (59,1%), Апиксабан 10 мг/сут. 8 (36,4%), Дабигатран 300 мг/сут., 1 (4,5%)	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, повторная госпитализация, смертность	36±16,8
Jaidka et al. (2018) [24]	49	Ретроспективное когортное	37 (75,5)	12 (24,5)	н/д	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение	6
Jones et al. (2020) [25]	101	Проспективное когортное	60 (59,4)	41 (40,6)	Ривароксабан 15–20 мг/сут. 59 (58,5%), Апиксабан 5–10 мг/сут. 37 (36,5%), Эдоксабан 30–60 мг/сут. 5 (5,5%)	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, смертность	26,4
Lim et al. (2019) [26]	23	Ретроспективное когортное	18 (78,3%)	5 (21,7)	Ривароксабан 2 (8,7%), Дабигатран 3 (13,0%)	Резолюция тромба	24
Mihm et al. (2021) [27]	108	Ретроспективное когортное	75 (69,4)	33 (30,6)	Ривароксабан 10 (56,3%), Апиксабан 23 (40,6%)	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, смертность	6
Robinson et al. (2020) [11]	514	Ретроспективное когортное	300 (58,4)**	185 (36,0)**	Ривароксабан 46 (24,9%), Апиксабан 141 (76,2%), Дабигатран 9 (4,9%)	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение,	11,7 [1,7–28,9]
Willeford et al. (2020) [28]	151	Ретроспективное когортное	129 (85,4)	22 (14,6)	Ривароксабан 18 (81,8%) (17–15 мг/сут., 1–20 мг/сут), Апиксабан 4 (18,2%) (1 по 5 мг/сут., 3 по 10 мг/сут)	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение	8,5 [3,3–11,4]

Таблица 1 (продолжение). Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Исследование (первый автор), год	Пациентов, (n)	Дизайн исследования	Группа АВК, n (%)	Группа ПОАК, n (%)	Тип ПОАК, дозировка, n (%)	Конечные точки	Период наблюдения, мес.
Xu et al. (2021) [29]	87	Ретроспективное когортное	62 (71,3)	25 (28,7)	Ривароксабан 46 (24,9%) (10–20 мг/сут.), Дабигатран 9 (4,9%) (220–300 мг/сут.)	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, повторная госпитализация, смертность	28,44±25,2
Yunis et al. (2020) [30]	264	Ретроспективное когортное	200 (75,8)	64 (24,2)	н/д	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение	24
Zhang et al. (2021) [31]	64	Ретроспективное когортное	31 (48,4)	33 (51,6)	Ривароксабан 33 (100%)	Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение	25

\* В дальнейший анализ вошло 64 пациента из 108, так как им было выполнено ЭхоКГ через 6 месяцев.

\*\* Эти группы также включали в себя смешанную когорту из 64 больных – группу, где была выполнена смена антикоагулянтной терапии, таким образом в окончательный анализ в группу приема варфарина вошло 236 пациентов, а в группу приема ПОАК – 121 пациент. АВК – антагонист витамина К, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, н/д – нет данных.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

Исследование (первый автор), год	Возраст (лет)	Мужской пол, n %	АГ, n (%)	СД, n (%)	ФП, n (%)	ИМ в анамнезе, n (%)	Средняя ФВ ЛЖ, %	Антиагрегантная терапия
Abdelnabi et al. (2021) [17]	49,6±12,5	57 (72,2)	42 (53,1)	42 (53,1)	н/д	н/д	36,6	ДАТТ 42 (53,1)
Albatain et al. (2021) [18]	58,6±16,7	58 (92,1)	32 (58)	16 (25,4)	3 (4,8)	41 (65,1)	26,86±7,9	Аспирин 39 (61,9), Клопидогрел 33 (52,4)
Alcalai et al. (2021) [19]	57,15±11,55	28 (80)	14 (40)	н/д	н/д	н/д	35,5±6	ДАТТ 35 (100), через 1 месяц – монотерапия клопидогрелом 35 (100)
Ali et al. (2020) [20]	59±14	75 (81,5)	н/д	27 (29,3)	27 (29,3)	н/д	23,1±10,3	Аспирин 60 (65,4), Клопидогрел 13 (14,55), Тикагрелор 1 (0,91), Прасугрел 21,82)
Bass et al. (2020) [21]	62,5±16	670 (70,6)	н/д	н/д	463 (48,8)	520 (54,8)	н/д	Антиагреганты 512 (54,0)
Cochran et al. (2020) [8]	56,75 (36,5–78,5)	56 (89)	н/д	30 (41,1)	н/д	43 (58,9)	н/д	NR
Daher et al. (2020) [22]	62±14	49 (83,1)	27 (45,7)	11 (18,6)	н/д	н/д	37±11	Аспирин 38 (64,4), Клопидогрел/Тикагрелор/Прасугрел 28 (47,5)
Guddeti et al. (2020) [9]	61±12,3	70 (71)	76 (76,8)	37 (37,4)	н/д	54 (54,5)	25	Аспирин 65 (65,7), Клопидогрел 15 (15,2), ДАТТ 13 (13,1)
Hitt et al. (2021) [23]	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	36,5	н/д
Iqbal et al. (2020) [10]	62±14	75 (89)	27 (32)	22 (26)	6 (7)	н/д	н/д	Аспирин 48 (57,1), Клопидогрел 33 (39,3), Тикагрелор 6 (7,1), ДАТТ 32 (38)
Jaidka et al. (2018) [24]	59,25±10,7	37 (75,5)	20 (40,8)	8 (16,3)	н/д	3 (6,1)	28,35±15,4	Аспирин 42 (85,7), Клопидогрел 45 (91,8), Тикагрелор 3 (6,1)
Jones et al. (2020) [25]	59,61±14,08	н/д	45 (44,6)	17 (16,8)	н/д	16 (15,8)	34,48±15,0	ДАТТ 70 (69,3), Монотерапия антиагрегантом 23 (22,8)
Lim et al. (2019) [26]	55±9,6	17 (73,9)	13 (56,5)	12 (52,2)	н/д	н/д	30,8±10,6	н/д
Mihm et al. (2021) [27]	61,8±14,15	77 (71,3)	80 (74,1)	28 (25,9)	28 (25,9)	н/д	25,7±14,5	Аспирин 74 (68,6), Клопидогрел 26 (24,1)
Robinson et al. (2020) [5]	58,4±14,8	376 (73,2)	263 (51,2)	128 (24,9)	75 (14,6)	н/д	27,95±13,1	Антиагреганты 241 (46,9)

Таблица 2 (продолжение). Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

Исследование (первый автор), год	Возраст (лет)	Мужской пол, n %	АГ, n (%)	СД, n (%)	ФП, n (%)	ИМ в анамнезе, n (%)	Средняя ФВ ЛЖ, %	Антиагрегантная терапия
Willeford et al. (2020) [28]	56 (49–65)	121 (80,1)	62 (41,1)	41 (27,2)	27 (17,9)	39 (25,8)	н/д	Аспирин 75 (49,7), Клопидогрел 39 (25,8)
Xu et al. (2021) [29]	61,5±12,7	66 (75,9)	37 (42,5)	18 (20,7)	70 (80,5)	17 (19,5)	36,2±6,5	Аспирин 38 (43,7)
Yunis et al. (2020) [30]	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Zhang et al. (2021) [31]	60,8±11,85	47 (73,4)	34 (53,1)	15 (23,4)	н/д	н/д	42,15±11,95	ДААТ 64 (100)

АГ – артериальная гипертензия, ДААТ – двойная антитромботическая терапия; СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, н/д – нет данных

снижением частоты развития инсульта. Однако полученные результаты следует интерпретировать в рамках ограничений включенных исследований: из 18 исследований только два отвечали критериям рандомизированного, остальные же относились к когортным, то есть являлись более восприимчивыми к влиянию конфаундеров и систематической ошибке отбора. Для формирования более обоснованных выводов и повышения уровня доказательности рекомендаций применения ПОАК при тромбозе ЛЖ необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований, что, в свою очередь, связано с рядом проблем изучаемой когорты больных, такими как малое количество пациентов, невозможность провести «слепое» исследование из-за необходимости контроля МНО на фоне приема варфарина, трудности при проведении рандомизации, влияние на исходы приема сопутствующих антиагрегантных агентов.

В нашем исследовании был выполнен анализ подгрупп в зависимости от вида ПОАК. Необходимые данные удалось извлечь не из всех включенных исследований, однако нами были получены интересные результаты, которые могли бы дать основание для проведения исследований сравнения каждого ПОАК по отдельности, по аналогии с исследованиями применения ПОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, RE-LY, AUGUSTUS). Так, прием ривароксабана сравнении с АВК статистически значимо (в 4,8 раза) снижал риск тромбоэмболических событий, при отсутствии различий в частоте кровотечений и резольции тромба. В отношении апиксабана были доступны данные только о резольции тромба ЛЖ для трех исследований. Таким образом, в группе приема апиксабана было статистически значимо больше (в 4,88 раза) случаев резольции тромба, чем в группе АВК.

### Ограничения исследования

Во-первых, в нашем мета-анализе значительно различалась продолжительность наблюдения в разных исследованиях, что в итоге могло повлиять на полученные результаты. Во-вторых, все исследования в этом мета-анализе, кроме двух, были нерандомизированными и подвержены систематической ошибке. В-третьих, во включенных исследованиях различалось определение большого кровотечения, поскольку в исследованиях использовались разные критерии кровотечения, такие как BARC, GUSTO и TIMI. В-четвертых, нами не была изучена взаимосвязь нахождения МНО в терапевтическом диапазоне с эффективностью и безопасностью лечения АВК, что также могло повлиять на результаты. И, наконец, многие пациенты принимали антитромбоцитарные препараты, которые безусловно увеличивают риск кровотечений и влияют на исходы.

### Выводы

Терапевтическая эффективность и побочные эффекты ПОАК при лечении пациентов с тромбозом левого желудочка были сходны с таковыми у АВК в отношении тромбоэмболических событий, кровотечений и резольции тромба. ПОАК могут быть достойной альтернативой АВК при лечении тромбоза ЛЖ.

### Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.06.2022

### СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
2. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjørnerheim R, Aakhus S, Forfang K et al. Frequency of Left Ventricular Thrombus in Patients With Anterior Wall Acute Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention and Dual Antiplatelet Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(9):1197–200. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.043

3. Mao TF, Bajwa A, Muskula P, Coggins TR, Kennedy K, Magalski A et al. Incidence of Left Ventricular Thrombus in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2018;121(1):27–31. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.09.010
4. Gianstefani S, Douiri A, Delithanasis I, Rogers T, Sen A, Kalra S et al. Incidence and Predictors of Early Left Ventricular Thrombus After ST-Elevation Myocardial Infarction in the Contemporary Era of Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(7):1111–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.12.015
5. Robinson AA, Jain A, Gentry M, McNamara RL. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:554–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.069
6. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
7. Mekaj A, Mekaj Y, Duci S, Miftari E. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:967–77. DOI: 10.2147/TCRM.S84210
8. Cochran JM, Jia X, Kaczmarek J, Staggers KA, Rifai MA, Hamzeh IR et al. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Ventricular Thrombus: A Retrospective, Multicenter Study and Meta-Analysis of Existing Data. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2021;26(2):173–8. DOI: 10.1177/1074248420967644
9. Guddeti RR, Anwar M, Walters RW, Apala D, Pajjuru V, Kousa O et al. Treatment of Left Ventricular Thrombus With Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Observational Study. *The American Journal of Medicine*. 2020;133(12):1488–91. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.05.025
10. Iqbal H, Straw S, Craven TP, Stirling K, Wheatcroft SB, Witte KK. Direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonist for the management of left ventricular thrombus. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2032–41. DOI: 10.1002/ehf2.12718
11. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, Schumann C, Thompson P, Wallace RL et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiology*. 2020;5(6):685–92. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0652
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
13. Sereda AP, Andrianova MA. Study Design Guidelines. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(3):165–84. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. DOI: 10.1136/bmj.14898
15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(9):603–5. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z
16. Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.4.1. Av. at: [https://training.cochrane.org/system/files/uploads/protected\\_file/RevMan5.4\\_user\\_guide.pdf](https://training.cochrane.org/system/files/uploads/protected_file/RevMan5.4_user_guide.pdf). 2020.
17. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, Nossikof A, Wang L, Morsi M et al. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(12):1590–2. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.049
18. Albabtain MA, Alhebaishi Y, Al-Yafi O, Kheirallah H, Othman A, Alghosoon H et al. Rivaroxaban versus warfarin for the management of left ventricle thrombus. *The Egyptian Heart Journal*. 2021;73(1):41. DOI: 10.1186/s43044-021-00164-7
19. Alcalai R, Butnaru A, Moravsky G, Yagel O, Rashad R, Ibrahimli M et al. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2022;8(7):660–7. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab057
20. Ali Z, Isom N, Dalia T, Sami F, Mahmood U, Shah Z et al. Direct oral anticoagulant use in left ventricular thrombus. *Thrombosis Journal*. 2020;18(1):29. DOI: 10.1186/s12959-020-00242-x
21. Bass ME, Kiser TH, Page RL, McIlvennan CK, Allen LA, Wright G et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin for the treatment of left ventricular thrombus. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;52(2):517–22. DOI: 10.1007/s11239-020-02371-6
22. Daher J, Da Costa A, Hilaire C, Ferreira T, Pierrard R, Guichard JB et al. Management of Left Ventricular Thrombi with Direct Oral Anticoagulants: Retrospective Comparative Study with Vitamin K Antagonists. *Clinical Drug Investigation*. 2020;40(4):343–53. DOI: 10.1007/s40261-020-00898-3
23. Hitt N, Putz J, Kladstrup C, Anderson D, Hamilton R, Koranne K et al. Direct Oral Anticoagulants As a Treatment for Left Ventricular Thrombus. *Chest*. 2021;160(4):A264. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.272
24. Jaidka A, Zhu T, Lavi S, Johri A. Treatment of Left Ventricular Thrombus Using Warfarin Versus Direct Oral Anticoagulants Following Anterior Myocardial Infarction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(10):S143. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.07.194
25. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, Fhadil S, Rathod KS, Guttmann O et al. The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(5):398–404. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa096
26. Lim CW, Mamat RM, Hishammudin IA, Danuri N, Najme Khir R, Ibrahim KS et al. Left Ventricular Thrombus: Patient Characteristics and Treatment from a Single Tertiary Centre’s Experience. *International Journal of Cardiology*. 2019;297:20–1. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.11.056
27. Mihm AE, Hicklin HE, Cunha AL, Nisly SA, Davis KA. Direct oral anticoagulants versus warfarin for the treatment of left ventricular thrombosis. *Internal and Emergency Medicine*. 2021;16(8):2313–7. DOI: 10.1007/s11739-021-02788-8
28. Willeford A, Zhu W, Stevens C, Thomas IC. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(7):839–45. DOI: 10.1177/1060028020975111
29. Xu Z, Li X, Li X, Gao Y, Mi X. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(9):9427–34. DOI: 10.21037/apm-21-1683
30. Yunis A, Seese L, Stearns B, Genuardi M, Thoma F, Kilic A. Direct Oral Anticoagulants Are Effective Therapy in Treating Left Ventricular Thrombi. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(11):948. DOI: 10.1016/S0735-1097(20)31575-8
31. Zhang Z, Si D, Zhang Q, Qu M, Yu M, Jiang Z et al. Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonists (warfarin) based on the triple therapy for left ventricular thrombus after ST-Elevation myocardial infarction. *Heart and Vessels*. 2022;37(3):374–84. DOI: 10.1007/s00380-021-01921-z
32. Michael F, Natt N, Shurrab M. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Left Ventricular Thrombi: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open*. 2021;3(9):1169–81. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.04.007

Чистякова М. В., Говорин А. В., Зайцев Д. Н.,  
 Калинкина Т. В., Медведева Н. А., Курохтина А. А., Чистяков Р. О.  
 ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

## КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

<i>Цель</i>	Изучение в динамике кардиогемодинамических изменений миокарда и нарушений ритма сердца у больных через 3 и 6 мес после перенесенной коронавирусной инфекции.
<i>Материал и методы</i>	77 пациентам, средний возраст 35,9 года через 3 и 6 мес после коронавирусной инфекции провели ЭхоКГ, ХМЭКГ, УЗДГ сосудов гепатолиенального кровотока. Пациентов разделили на группы: 1-я с поражением верхних дыхательных путей; 2-я – с двусторонней пневмонией (КТ1, 2), 3-я – с тяжелым течением пневмонии (КТ3, 4). Статистическая обработка: пакет программ SPSS Statistics Version 25.0.
<i>Результаты</i>	В динамике через 6 мес после заболевания больные отмечали улучшение общего состояния, у пациентов со средней степенью тяжести пневмонии снижалась ранняя пиковая диастолическая скорость ( $p=0,09$ ), время изоволюмического расслабления правого желудочка ( $p=0,09$ ) и систолическое давление в легочной артерии ( $p=0,005$ ), максимальная систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, напротив, увеличивалась ( $p=0,042$ ). Уменьшалась сегментарная систолическая скорость движения медиального нижнего сегмента ЛЖ ( $p=0,006$ ), а также отношение Em/Am на фиброзном кольце митрального клапана. У пациентов с тяжелым течением заболевания через 6 мес отмечалось уменьшение индексированного объема правого предсердия ( $p=0,036$ ), повышалось отношение Em/Am на фиброзном кольце трикуспидального клапана ( $p=0,046$ ), снижалась скорость потока в воротной и селезеночной венах, уменьшался диаметр нижней полой вены. Увеличивалась поздняя пиковая диастолическая скорость трансмитрального потока ( $p=0,027$ ) и снижалась сегментарная систолическая скорость движения базального нижнебокового сегмента ЛЖ ( $p=0,046$ ). Во всех группах уменьшилось число пациентов с нарушениями ритма сердца, установлено преобладание парасимпатического влияния вегетативной нервной системы.
<i>Заключение</i>	В динамике через 6 мес после перенесенной коронавирусной инфекции практически все больные отмечали улучшение общего состояния, регистрировалось уменьшение количества нарушений ритма сердца и случаев выпота в перикарде, восстанавливалась активность вегетативной нервной системы. У больных с умеренным и тяжелым течением заболевания отмечалась нормализация морфофункциональных показателей правых отделов сердца и гепатолиенального кровотока, однако сохранялось скрытое нарушение диастолической функции ЛЖ и снижалась его сегментарная систолическая скорость.
<i>Ключевые слова</i>	Сердце; гемодинамика; нарушения ритма сердца; COVID-19
<i>Для цитирования</i>	Chistyakova M.V., Govorin A.V., Zaitsev D.N., Kalinkina T.V., Medvedeva N.A., Kurokhtina A.A. et al. Cardiohemodynamic Changes and Cardiac Arrhythmias After Coronavirus Infection. <i>Kardiologia</i> . 2023;63(2):27–33. [Russian: Чистякова М.В., Говорин А.В., Зайцев Д.Н., Калинкина Т.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. и др. Кардиогемодинамические изменения и нарушения ритма сердца после перенесенной коронавирусной инфекции. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):27–33].
<i>Автор для переписки</i>	Чистякова Марина Владимировна. E-mail: m.44444@yandex.ru

### Введение

Мир захватила пандемия COVID-19, вызывающая высокую заболеваемость и смертность, – число заболевших превысило 254,2 млн человек, умерли более 5,5 млн. В России подтвержденных случаев заражения зарегистрировано более 8,9 млн, умерли 253 тыс. человек [1–3]. Установлено, что рецепторы коронавируса SARS-CoV-19, вызывающего коронавирусную пневмонию, выявлены в эпителии желудочно-кишечного тракта, печени, почках, эндотелии сосудов, а также в миокарде с развитием тяже-

лых поражений сердца [2–5]. Известно, что существует прямое влияние вируса на миокард, а также непосредственное воздействие провоспалительных цитокинов на кардиомиоциты с их повреждением, развитием ремоделирования и нарушением функции сердца [5, 6]. Кроме того, повреждаются эндотелий сосудов с нарушением микроциркуляции и формированием тромбозов [5, 6]. Показано участие интерлейкина-1 в дестабилизации атеросклеротических бляшек с развитием инфаркта миокарда и тромбозомии легочной артерии (ЛА) у таких боль-

ных [6]. Немаловажную роль играет отрицательное влияние гипоксии на миокард [6]. Повреждение миокарда может быть и в результате агрессивного лечения, применяемого для борьбы с COVID-19 [1, 7].

M. R. Dweck и соавт. [8] опубликовали результаты большой выборки эхокардиографических исследований у больных с коронавирусной инфекцией (принимали участие 69 стран), и было показано, что нарушение функции обоих желудочков происходит у 50% обследованных. При этом тяжелое поражение миокарда (развитие инфаркта миокарда, миокардита, кардиомиопатии такоубо) было установлено у каждого 7-го пациента [8]. В другом исследовании при аутопсии пациентов, переболевших COVID-19, следы вируса были обнаружены в сердце более чем у 60% умерших, при этом у 16 человек наблюдались клинически значимые уровни вирусной нагрузки в тканях на момент смерти [9].

В настоящее время известно, что вирус опасен и отдаленными последствиями с формированием постковидного синдрома [2]. Так, было выявлено поражение сердечно-сосудистой системы у немецкой когорты больных в среднем через 71 день после постановки диагноза коронавирусной инфекции [10]. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), у 78% обследуемых по сравнению с контролем было установлено увеличение объема, массы миокарда и снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ); при проведении биопсии миокарда у больных с наиболее выраженными изменениями по данным МРТ было выявлено активное лимфоцитарное воспаление [10]. Кроме того, было проведено ЭхоКГ-исследование у больных через 1–7 мес после коронавирусной инфекции (средний возраст пациентов составил 53 года) и установлено наличие гиперэхогенных включений в толще миокарда, нарушение диастолической функции ЛЖ и незначительное количество свободной жидкости в перикарде [2].

Таким образом, поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией на этапе стационарного лечения диагностируется довольно часто [2–10], однако практически нет исследований по его выявлению в более позднем периоде.

## **Цель**

Целью нашего исследования явилось изучение кардиогемодинамических изменений, частоты и характера нарушений ритма сердца (НРС) у больных в динамике через 3 и 6 мес после перенесенной коронавирусной инфекции.

## **Материал и методы**

В исследование включены 77 пациентов после лечения в моногоспитале по поводу коронавирусной инфекции (средний возраст 35,9 года). Через 3 мес (медиана

98 дней), а затем тем же пациентам через 6 мес (медиана 189 дней) после постановки диагноза провели исследование: ЭхоКГ и ультразвуковое доплерографическое (УЗДГ) исследование гепатолиенального кровотока, холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ). Вирусный генез поражения был лабораторно подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции на выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2. Все переболевшие коронавирусной инфекцией до болезни были практически здоровыми, хронические заболевания, патологию сердечно-сосудистой системы отрицали.

Пациентов разделили на 3 группы: 1-я группа без осложнений (31 пациент с поражением верхних дыхательных путей), лечились амбулаторно, по данным компьютерной томографии (КТ) поражения легких выявлено не было; 2-я группа – 27 пациентов с двусторонней, полисегментарной, вирусно-бактериальной пневмонией КТ1 (до 25% – 16 пациентов) и КТ2 (25–50% – 11 пациентов); 3-я группа – 19 пациентов с тяжелым течением КТ3 (11 пациентов), КТ4 (8 пациентов). Средний возраст больных 1-й группы составил 35,5 [23; 46] года, 2-й – 36 [27; 43,5] года, 3-й – 36,9 [35,2; 48] года.

Из противовирусных препаратов пациенты во всех группах чаще всего принимали умифеновир (арбидол) – 62,3%. Пациентам 1-й группы также были назначены витамин С и диазолин. Больные 2-й и 3-й групп получали антибиотики группы макролидов, цефалоспорины третьего поколения (перорально/внутривенно), антикоагулянты и отхаркивающие препараты. Больным 3-й группы также были назначены дезинтоксикационные средства. Кроме того, 17 (58%) пациентам 2-й и всем больным 3-й группы был назначен гидроксихлорохин по схеме (действовала более ранняя версия рекомендаций).

Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца соответствующего возраста без признаков заболевания сердца. В исследование не включали пациентов старше 48 лет, лиц с заболеваниями сердца и тяжелой сопутствующей патологией.

Выполняли ЭхоКГ, тканевую доплер-ЭхоКГ по стандартной методике на аппарате VIVID E95. Регионарную продольную деформацию и скорость деформации миокарда ЛЖ исследовали методом не-доплеровского режима двухмерной серошкальной деформации. Исследование проводили из верхушечного доступа в позиции по длинной оси, регистрировали миокард ЛЖ с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в секунду, при стабильной регистрации ЭКГ. Четко трассировали эндокард, эпикардальная поверхность трассировалась автоматически. Программа автоматически рассчитывала от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла.

После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого сегмента.

Для изучения скорости потока в воротной, селезеночной и нижней полой венах датчик располагался перпендикулярно реберной дуге и перемещался от мечевидного отростка до изображения ворот печени и в противоположном направлении. Селезеночную вену также дополнительно лоцировали в области ворот селезенки.

ХМ ЭКГ проводили с помощью комплекса Astrogard в течение 23,0 [22,3; 23,9] ч. Оценивали характер и частоту нарушений ритма сердца, параметры вариабельности ритма сердца.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ЧГМА. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Потенциальные ограничения исследования отсутствуют. При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [11].

Анализ нормальности распределения признаков, с учетом численности исследуемых групп менее 50 пациентов, проводился путем оценки критерия Шапиро–Уилка. С учетом распределения признаков, отличного от нормального, во всех исследуемых группах полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Сравнение двух зависимых групп проводили при помощи критерия Вилкоксона. Учитывая объем выборки, превышающий 25 элементов, выполняли преобразование критерия Вилкоксона в величину Z (Z-score). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при p<0,05. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 [12].

## Результаты

При обследовании через 3 мес (98 [92; 103] дней после постановки диагноза COVID-19) практически у всех больных с легким, умеренным и тяжелым течением забо-

левания были жалобы на усталость, снижение работоспособности, нарушение сна. Через 6 мес (189 [174; 207] дней от начала заболевания) перечисленные жалобы сохранялись у 39% пациентов 1-й группы, у 43% пациентов 2-й и у 42% пациентов 3-й группы (табл. 1). Жалобы на боли в области сердца, одышку смешанного характера, сердцебиение, перебои в работе сердца в динамике через 6 мес после коронавирусной инфекции пациентов стали беспокоить реже (табл. 1). Артериальное давление через 6 мес нормализовалось лишь у одного пациента в 1-й группе, все остальные больные продолжали принимать гипотензивную терапию.

Кроме того, через 6 мес после заболевания, по данным ЭхоКГ, во всех группах реже регистрировались свободная жидкость в полости перикарда, преимущественно вдоль задней стенки ЛЖ (в среднем 3,5–5 мм), и уплотнение листков (см. табл. 1). По данным литературы, при ЭхоКГ невыраженный гидроперикард выявляется у больных после перенесенной коронавирусной инфекции [2].

При изучении показателей ЭхоКГ в динамике через 3 и 6 мес после постановки диагноза у пациентов в 1-й группе достоверных различий между изученными параметрами не выявлено. У больных COVID-19 средней степени тяжести в динамике отмечалось снижение ранней пиковой диастолической скорости трансдуспидального потока E на 13% и времени изоволюмической релаксации правого желудочка (ПЖ) на 14%, а также уменьшались максимальный градиент давления трикуспидальной регургитации и систолическое давление в ЛА (9%). Максимальная систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, характеризующая систолическую функцию ПЖ, напротив, увеличивалась на 7%. При исследовании показателей, характеризующих деформацию миокарда ЛЖ, выявлены тенденция к уменьшению сегментарной систолической скорости движения медиального нижнеперегородочного сегмента и снижение скорости нижнего сегмента ЛЖ на 15%; кроме того, отмечалось уменьшение отношения Em/Am на медиальном фиброзном кольце митрального клапана, которое составило 0,92 (табл. 2).

Таблица 1. Основные жалобы и результаты обследования больных через 3 и 6 мес после коронавирусной инфекции, абс. (%)

Показатель	1-я группа (n=31)		2-я группа (n=27)		3-я группа (n=19)	
	через 3 мес, абс. (%)	через 6 мес, абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)	через 6 мес, абс. (%)	через 3 мес, абс. (%)	через 6 мес, абс. (%)
Астенический синдром	26 (83,8)	12 (39)	24 (89)	18 (67)	18 (95)	11 (58)
Боли в области сердца	4 (13)	1 (3,2)	9 (33,3)	7 (26)	11 (57)	9 (47,3)
Одышка смешанного характера	7 (22,5)	2 (6,4)	14 (51,8)	9 (33)	12 (63)	10 (53)
Сердцебиение, перебои	3 (9,6)	1 (3,2)	10 (37)	4 (14,8)	15 (78)	8 (42)
Артериальная гипертензия	4 (12,9)	3 (9,6)	4 (14,8)	4 (14,8)	9 (47)	9 (47)
Незначительное количество жидкости в перикарде	4 (12,9)	2 (6,4)	7 (25,9)	4 (14,8)	5 (26,3)	3 (15,7)

**Таблица 2.** Показатели ультразвукового исследования и холтеровского мониторирования электрокардиограммы через 3 и 6 мес после умеренного течения COVID-19

Показатель	Через 3 мес (n=27)	Через 6 мес (n=27)	Тестовая статистика Z-score; p
ТК Е, см/с	0,58 [0,54; 1,36]	0,51 [0,41; 0,55]	Z= -2,23; p=0,09
ГД ТР, мм рт. ст.	27,1 [23,5; 31,2]	26,5 [24,2; 29,5]	Z= -2,2; p=0,0028
Sm ТК, см/с	0,14 [0,13; 0,18]	0,15 [0,14; 0,15]	Z= -2,03; p=0,042
IVR ТК, мс	74 [72,4; 88,3]	64 [58,5; 69,2]	Z= -2,62; p=0,09
Em/Am МК	1,34 [1,05; 1,49]	0,92 [0,9; 1,14]	Z= -2,23; p=0,026
Р ЛА, мм рт. ст.	29,5 [27; 35,5]	27 [26,5; 27,55]	Z= -2,84; p=0,005
9-й сегмент ЛЖ	-22,0 [-21,2; -23,2]	-19,0 [-15,2; -19,6]	Z= -2,5; p=0,012
10-й сегмент ЛЖ	-20,0 [-19,4; -22,6]	-17,0 [-16,7; -17,7]	Z= -2,74; p=0,006
PNN50, %	9,05 [4,72; 11,7]	16,4 [16; 17,4]	Z= -2,63; p=0,007

ТК Е – ранняя диастолическая скорость на трикуспидальном клапане; ГД ТР – максимальный градиент давления трикуспидальной регургитации; Sm ТК – максимальная систолическая скорость на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана; IVR ТК – время изоволюмической релаксации правого желудочка; Em/Am МК – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; Р ЛА – систолическое давление в легочной артерии; 9-й сегмент ЛЖ – сегментарная систолическая скорость медиального нижнеперегородочного сегмента левого желудочка; 10-й сегмент ЛЖ – сегментарная систолическая скорость медиального нижнего сегмента левого желудочка; PNN50 – показатель холтеровского мониторирования электрокардиограммы, отражающий степень преобладания парасимпатического звена регуляции.

**Таблица 3.** Показатели ультразвукового исследования и холтеровского мониторирования электрокардиограммы через 3 и 6 мес после тяжелого течения COVID-19

Показатель	Через 3 мес (n=19)	Через 6 мес (n=19)	Тестовая статистика Z-score; p
Инд. объем ПП, мл/м <sup>2</sup>	26,5 [21,2; 27,7]	25,1 [23,4; 25,5]	Z= -2,09; p=0,036
Em/Am ТК	0,9 [0,8; 1,5]	1,2 [1,1; 2,6]	Z= -2,0; p=0,046
А МК, см/с	0,58 [0,52; 0,61]	0,7 [0,63; 0,77]	Z= -2,21; p=0,027
D НПВ, мм	21 [19,5; 24,1]	15 [13; 17,2]	Z= -2,21; p=0,027
5-й сегмент	-15,0 [-14,5; -19,2]	-13,0 [-11,9; -13,4]	Z= -2,0; p=0,046
V СВ, см/с	13 [10; 15,5]	12 [11,5; 17,5]	Z= -2,2; p=0,028
VBB, см/с	22 [19,5; 22,3]	17 [16,9; 20,6]	Z= -2,0; p=0,045
PNN50, %	10,4 [4,2; 18,2]	14,9 [11,6; 18,1]	Z= -2,7; p=0,007

Инд. объем ПП – индексированный объем правого предсердия; Em/Am ТК – отношение диастолических скоростей на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана; А МК – поздняя диастолическая скорость на митральном клапане; D НПВ – диаметр нижней полой вены; 5-й сегмент – сегментарная систолическая скорость движения базального нижнебокового сегмента левого желудочка; V СВ – максимальная систолическая скорость потока в селезеночной вене; VBB – пиковая скорость потока в воротной вене; PNN50 – показатель холтеровского мониторирования электрокардиограммы, отражающий степень преобладания парасимпатического звена регуляции.

Таким образом, в динамике через 3 и 6 мес у больных после умеренного течения коронавирусной инфекции отмечены улучшение параметров диастолической и систолической функций ПЖ, снижение систолического давления в ЛА. При этом отмечено снижение сегментарной систолической скорости медиального нижнего сегмента ЛЖ, а также скрытое нарушение диастолической функции ЛЖ.

При анализе параметров ЭхоКГ у больных с тяжелым течением заболевания в динамике через 3 и 6 мес выявлено уменьшение индексированного объема правого предсердия и, напротив, повышение отношения Em/Am на фиброзном кольце трикуспидального клапана на 25% (табл. 3). Снижалась скорость потока в воротной и селезеночной венах, уменьшался диаметр нижней полой вены, что, вероятно, свидетельствует о снижении нагрузки на малый круг кровообращения. При изучении диастолической функции ЛЖ было установлено увеличение поздней пиковой диастолической скорости трансмитрально-

го потока на 18%, возможно, вследствие снижения «присасывающего» действия ЛЖ и увеличения вклада левого предсердия в диастолу. Кроме того, отмечено снижение сегментарной систолической скорости движения базального нижнебокового сегмента ЛЖ на 13%.

Таким образом, у больных в 3-й группе в динамике через 3 и 6 мес после коронавирусной инфекции отмечены ухудшение диастолической функции и снижение сегментарной скорости движения базального нижнебокового сегмента ЛЖ.

При проведении ХМ ЭКГ через 3 и 6 мес после перенесенной коронавирусной инфекции во всех группах число больных с НРС уменьшилось. Так, у 1 (12,5%) пациента 1-й группы, у 2 (16,6%) пациентов 2-й и 4 (21%) 3-й группы сохранялось НРС по типу единичной наджелудочковой экстрасистолии. Единичные желудочковые экстрасистолы выявлены лишь у 3 (11%) пациентов во 2-й группе, у 2 (10,5%) – в 3-й. У одного больного после тяжелого течения COVID-19 сохранялась постоянная фор-

Ценность  
жизненных  
моментов



# ЛИПРИМАР®

оригинальный аторвастатин<sup>2</sup>

- Снижает ХС-ЛНП **до 60%**<sup>2</sup>
- Замедляет прогрессирование атеросклероза<sup>7</sup>
- Эффективен при первичной и вторичной профилактике ССЗ<sup>8</sup> в отличие от розувастатина<sup>#1-8</sup>
- Розувастатин не зарегистрирован для вторичной профилактики ССЗ<sup>\*8</sup>

## ЛИПРИМАР® снижает риск:

- коронарной смерти **на 47%** (GREACE)<sup>3</sup>
- инфарктов **на 47%** (ALLIANCE)<sup>4</sup>
- инсультов **на 48%** (CARDS)<sup>5</sup>

### NB! Титрация доз:<sup>2</sup>

10 мг



20 мг



40 мг



80 мг



Полезные  
сервисы  
и ресурсы

### Клинические рекомендации

COVID-19



Лечение дислипидемии



SCORE-2  
SCORE-2 OP\*\*



Смотреть: «Кардиологический  
пациент после COVID-19»



\* Сердечно-сосудистые заболевания. \*\* На основании Европейских рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний 2021, для пациентов от 40 до 90 лет

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое наименование: Липримар®. Международное непатентованное наименование: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: Гиперхолестеринемия: - в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемией (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно тип IIIa и IIIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны; - для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: - профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; - вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. Способ применения и дозы: внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Липримар® необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов в крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Затем доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может потребоваться повышение дозы с целью достижения значений ХС-ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта и переносимости. Дозу препарата необходимо титровать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше. У пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Побочное действие: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги, мышечная слабость, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гипергликемия, назофарингит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг; 2,4,5 или 8 блистеров по 7 таблеток; 3,5 или 10 блистеров по 10 таблеток в картонную пачку с контролем первого вскрытия (только для производства «Пфайзер Фармасьютикалс ЭлЭнСи») вместе с инструкцией по применению. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар® П N014014/01.

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, Российские рекомендации VII пересмотр, 2020. М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук с соавторами. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛИПРИМАР®, П N014014/01. 3. Athyros VG et al.; Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002; 18: 220–228. 4. Michael J Koren et al; Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. J Am Coll Cardiol. 2004 Nov 2;44(9):1772–9. 5. Hitman et al. Stroke prediction and stroke prevention with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Diabet Med. 2007 Dec;24(12):1313–21. 6. Shepherd J et al.; TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (15): 1448–54. 7. Okazaki S et al. Circulation. 2004;110:1. 8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розувастатин, ЛП N(000125)-(PF-RU)-280121

ООО «Виатрис», 125315, Москва, Ленинградский проспект, 72, корпус 4, 2 этаж, Бизнес-центр «Алкон». Тел.: + 7 (495) 130-05-50.

ЛИР-2022-0068 10.01.2023



ма фибрилляции предсердий, впервые возникшая во время болезни. Удлинение интервала QT установлено только у 2 пациентов 3-й группы. Показатель ХМ ЭКГ PNN50, отражающий степень преобладания парасимпатического звена регуляции нервной системы, напротив, увеличивался: у больных в 1-й группе на 6%, во 2-й – на 45%, в 3-й – на 31% (см. табл. 2, 3).

### **Обсуждение**

Таким образом, пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции в динамике (через 3 и 6 мес) стали реже беспокоить боли в области сердца, одышка смешанного характера, сердцебиение, перебои в работе сердца, астенический синдром. По данным ХМ ЭКГ, во всех группах отмечалось уменьшение числа пациентов с НРС. При ЭхоКГ во всех группах выявлено уменьшение числа больных с незначительным количеством свободной жидкости в полости перикарда. У пациентов с легким течением через 3 и 6 мес после заболевания достоверных различий между изученными параметрами ЭхоКГ не выявлено. У больных после умеренного течения коронавирусной инфекции отмечено улучшение диастолической и систолической функций ПЖ, снижение систолического давления в ЛА. Между тем констатированы снижение сегментарной систолической скорости медиального нижнего сегмента ЛЖ и скрытое нарушение диастолической функции ЛЖ.

У больных с тяжелым течением заболевания в динамике через 6 мес уменьшались индексированный объем правого предсердия, диаметр нижней полой вены, скорость потока в воротной вене и, напротив, нарастала скорость в селезеночной, а также увеличилось отношение скоростей на фиброзном кольце трикуспидального клапана. При изучении параметров ЛЖ отмечены скрытое нарушение его диастолической функции и снижение сегментарной систолической скорости базального нижнебокового сегмента.

Возможной причиной нарушения структурно-функциональных показателей и НРС у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, могут быть прямое влияние вирусов на кардиомиоциты, а также развивающаяся дисфункция эндотелия, усугубляющая отек тканей и способствующая развитию претромботического состояния с возможным развитием микротромбозов, в том числе в миокарде [2, 5, 6]. Имеющиеся гиперкоагуляция, активность комплемента, а также воздействие провоспалительных цитокинов на кардиомиоциты могут способствовать формированию системного воспаления с нарушением метаболизма и инотропной функции миокарда с постепенным ремоделированием полостей сердца [2, 5, 6, 10]. Большое значение имеет также влияние гипоксии на миокард, что еще боль-

ше нарушает состояние внутрисердечной гемодинамики [5, 6]. Кроме того, в результате поражения легочной ткани, резкого «выключения» из газообмена большого количества альвеол нарушается легочная гемодинамика, повышается давление в ЛА, увеличивается нагрузка на ПЖ с нарушением его функции. У пациентов с тяжелым течением заболевания вследствие обширного поражения легочной ткани мы наблюдаем также ремоделирование правых отделов сердца и вен гепатолиенального кровотока [5, 6]. Нарушения функции ЛЖ, вероятно, могут быть и следствием «межжелудочкового взаимодействия» в результате резко возрастающей нагрузки на ПЖ. Не исключается и побочное влияние лекарственных препаратов на миокард, применяемых для лечения коронавирусной инфекции, таких как гидроксихлорохин, противовирусные средства, антибиотики, вызывающие развитие желудочковых аритмий [1, 7]. В динамике через 6 мес больные отмечали улучшение общего состояния, регистрировалось уменьшение количества НРС и случаев выпота в перикарде, восстанавливалась активность вегетативной нервной системы. Нормализация морфофункциональных показателей правых отделов сердца, гепатолиенального кровотока происходила быстрее, чем функции ЛЖ, возможно, за счет восстановления легочной ткани, сосудистого русла легких и снижения давления в малом круге кровообращения. Между тем сохранялось скрытое нарушение диастолической функции ЛЖ и снижалась его сегментарная систолическая скорость. Учитывая эти данные и данные литературы, можно предположить, что у некоторых пациентов даже при бессимптомном течении заболевания коронавирусная инфекция может вызвать хроническое системное воспаление низкой степени активности с поражением сосудов, нарушением микроциркуляции и формированием тромбозов [2, 8, 9]. У ряда больных в результате выраженного иммунного ответа могут развиваться молниеносный миокардит, сердечная недостаточность и кардиогенный шок [2–7].

### **Заключение**

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение отдаленных кардиоваскулярных последствий у всех пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, для ранней диагностики поражения миокарда и, соответственно, своевременного предупреждения сердечной недостаточности.

### **Финансирование**

*Источники финансирования отсутствуют.*

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 20.12.2021**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bubnova M.G., Shlyakhto E.V., Aronov D.M., Belevsky A.S., Gerasimenko M.Yu., Glezer M.G. et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):183–222. [Russian: Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С., Герасименко М.Ю., Глезер М.Г. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):183–222]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4487
2. Tsyganova E.V., Glukhoedova N.V., Zhilenkova A.S., Fedoseeva T.I., Iushchuk T.N., Smetneva N.S. COVID-19 and features of cardiovascular involvement. *Therapeutic Archive*. 2021;93(9):1091–9. [Russian: Цыганова Е.В., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С., Федосеева Т.И., Ющук Т.Н., Сметнева Н.С. COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1091–9]. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201036
3. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):e21. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
4. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(7):2055–62. DOI: 10.1007/s10067-020-05073-9
5. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(7):618–25. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
6. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, Ingallina G, Palumbo D, Palmisano A et al. Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(8):1792–808. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.017
7. Aghagholi G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020;35(6):1302–5. DOI: 10.1111/jocs.14538
8. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21(9):949–58. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178
9. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551
10. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
11. Lang T, Altman D, Centre for Statistics in Medicine, Oxford University. *Statistical Analyses and Methods in the Published Literature: The SAMPL Guidelines*. Editorial Office News. 2016;9(7):10–3. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4
12. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;1:140–50. [Russian: Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:140–50]. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_140

Гаврилко А. Д.<sup>1</sup>, Межонов Е. М.<sup>2</sup>, Шалаев С. В.<sup>2</sup>, Абдуллаев Д. Э. оглы<sup>2</sup>, Шермук А. А.<sup>2</sup>, Кусливый А. М.<sup>2</sup>, Крашенинин Д. В.<sup>2</sup>, Вялкина Ю. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, Россия

## Влияние нагрузочной дозы аторвастатина на риск возникновения контрастиндуцированной нефропатии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

<i>Цель</i>	В ходе ретроспективного когортного исследования оценить частоту развития контрастиндуцированной нефропатии (КИН) при применении нагрузочной дозы аторвастатина (80 мг) перед проведением инвазивной коронарографии (КГ) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ).
<i>Материал и методы</i>	В ретроспективное когортное исследование были включены 386 пациентов с ИМпСТ. Пациенты были разделены на 2 группы: группа вмешательства (n=118) и контрольная группа (n=268). Пациентам в группе вмешательства на этапе поступления в рентгеноперационную назначали нагрузочную дозу аторвастатина (80 мг перорально) непосредственно перед обеспечением доступа (установкой интродьюсера). В качестве конечных точек оценивали факт развития КИН, который устанавливали по повышению уровня креатинина в сыворотке крови через 48 ч от вмешательства не менее чем на 25% (или 44 мкмоль/л) от исходного. Кроме того, оценивали госпитальную летальность и частоту разрешения КИН. Для выравнивания групп по различающимся характеристикам был применен метод «псевдорандомизации» путем сопоставления оценок склонности.
<i>Результаты</i>	Частота развития КИН в группе вмешательства была статистически значимо ниже (10,5% против 24,4%; p=0,016) с шансом развития КИН в группе вмешательства ниже, чем в контрольной группе (отношение шансов – ОШ 0,36; 95% доверительный интервал – ДИ 0,16–0,85). В группе вмешательства чаще наблюдалось возвращение уровня креатинина к исходному уровню через 7 дней по сравнению с контрольной группой (66,3% против 50,6% соответственно; ОШ 1,92; 95% ДИ 1,04–3,56; p=0,037). Госпитальная летальность была выше в контрольной группе, но статистически значимо не различалась между группами.
<i>Заключение</i>	Применение аторвастатина в дозе 80 мг непосредственно перед КГ у пациентов с ИМпСТ ассоциируется со снижением риска развития КИН. Применение аторвастатина перед вмешательством ассоциируется с повышенной вероятностью возвращения уровня креатинина в сыворотке крови на 7-й день к значениям при поступлении.
<i>Ключевые слова</i>	Контрастиндуцированная нефропатия; инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; аторвастатин; чрескожное коронарное вмешательство
<i>Для цитирования</i>	Gavrilko A.D., Mezhanov E.M., Shalaev S.V., Abdullaev D.E. ogly., Shermuk A.A. Kuslivi A.M. et al. Influence of Loading Dose Of Atorvastatin on the Risk of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(2):34–39. [Russian: Гаврилко А.Д., Межонов Е.М., Шалаев С.В., Абдуллаев Д.Э.оглы, Шермук А.А., Кусливый А.М. и др. Влияние нагрузочной дозы аторвастатина на риск возникновения контрастиндуцированной нефропатии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):34–39].
<i>Автор для переписки</i>	Гаврилко Артем Дмитриевич. E-mail: dalmatov.artem@gmail.com

### Введение

Под контрастиндуцированной нефропатией (КИН) подразумевают нарушение функции почек, возникшее в течение 3 дней после внутрисосудистого введения рентгеноконтрастных веществ (РКВ) в отсутствие альтернативной этиологии [1]. КИН диагностируется по повышению уровня креатинина в сыворотке крови более чем на 25% или абсолютному повышению более чем на 44 мкмоль/л в течение 48–72 ч после введения РКВ [2, 3]. Это определение наиболее широко используется

в литературе, что обеспечивает возможность достоверного сравнения между многочисленными исследованиями, в которых использовалось определение КИН. Несмотря на то что повышение уровня креатинина при КИН в большинстве случаев редко требует проведения почечно-заместительной терапии (ПЗТ) [4], наличие острого повреждения почек (ОПП), в рамках которого традиционно рассматривается КИН, ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов [5, 6]. В настоящее время не существует эффективных мер лечения КИН,

за исключением ПЗТ. Это определяет высокую актуальность поиска факторов риска развития КИН и разработки новых мер профилактики данного состояния. Основными мерами профилактики КИН в настоящее время являются пре- и постгидратация изотоническим раствором хлорида натрия, минимизация объема вводимого РКВ, применение лучевого доступа при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ), отмена приема нефротоксичных препаратов за несколько дней до вмешательства с применением РКВ [7, 8]. С этих позиций пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) представляют наиболее уязвимую группу ввиду отсутствия возможности отсрочить экстренное вмешательство с целью идентификации факторов риска развития КИН и проведения профилактических мер. Это определяет необходимость наличия в арсенале центра ЧКВ таких мер профилактики, применение которых бы не задерживало проведение инвазивной коронарографии (КГ) и не требовало бы сложных и/или специфических действий от медперсонала. Существуют многочисленные данные, что статинотерапия перед эндоваскулярными вмешательствами снижает вероятность развития перипроцедурного ИМ [9]. Кроме того, плейотропный эффект статинов, обусловленный противовоспалительным и антиоксидантным свойствами, создал предпосылки для применения статинов в качестве мер профилактики КИН перед проведением исследований с применением РКВ [10]. Гипотеза о том, что статины снижают риск подобного осложнения, нашла подтверждение в мета-анализе 124 исследований (28 240 пациентов), сравнивавших 10 наиболее изученных стратегий профилактики КИН [11]. Однако лишь немногочисленные исследования посвящены группе пациентов с ИМпST. Более того, эти исследования имеют строгие критерии включения и исключения, что, по нашему мнению, ограничивает возможность применения результатов этих исследований ко всем пациентам, поступающим с диагнозом ИМпST в центр ЧКВ.

### Цель

Оценка частоты развития КИН при применении нагрузочной дозы аторвастатина (80 мг) перед КГ у пациентов с ИМпST, частоты возвращения уровня креатинина в сыворотке крови к исходному на 7-й день после инвазивного вмешательства, а также госпитальной летальности.

### Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование включены 386 пациентов с ИМпST. Исследование проводилось с 2016 по 2021 г. на базе ГБУЗ ТО «ОКБ № 1». Пациенты наблюдались от момента поступления до момента выписки.

*Критерии включения в исследование:*

- 1) диагноз ИМпST, установленный по клинической картине и данным электрокардиограммы;
- 2) показания к экстренной КГ с учетом действующих клинических рекомендаций.

*Критерии исключения:*

- 1) острый гепатит;
- 2) беременность;
- 3) смерть в приемном отделении, на этапе транспортировки в рентгеноперационную, в первые 2 сут после вмешательства.

Пациентам в группе вмешательства (n=118) на этапе поступления в рентгеноперационную давали нагрузочную дозу аторвастатина (80 мг перорально) непосредственно перед обеспечением доступа (установкой интродьюсера).

Пациенты в контрольной группе (n=268) не получали нагрузочную дозу статинов перед вмешательством.

Пациенты не получали предварительную гидратацию, постпроцедурная гидратация была рекомендована всем пациентам с использованием 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно, за исключением пациентов с острой сердечной недостаточностью (класс по классификации Killip  $\geq$  III). В качестве РКВ во всех случаях использовали йогескол в дозе 350 мг/мл. КГ, реваскуляризацию и дальнейшее медикаментозное сопровождение осуществляли по стандартному протоколу согласно действующим российским рекомендациям и рекомендациям Европейского общества кардиологов [12]. В ходе наблюдения оценивали клинические, анамнестические показатели при поступлении, а также такие показатели, как конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ), наличие аневризмы ЛЖ по данным эхокардиографии, выполненной на следующий день после вмешательства, максимальный уровень тропонина I, фракции МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ) в сроки до момента взятия повторного анализа на креатинин, уровень гемоглобина и холестерина при поступлении, ангиографические показатели, оцениваемые до и после имплантации стента (табл. 1).

В качестве конечных точек оценивали факт развития КИН, которую констатировали по повышению уровня креатинина в сыворотке крови через 48 ч от вмешательства не менее чем на 25% (или 44 мкмоль/л) от исходного [10]. Кроме того, оценивали госпитальную летальность, уровень креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕПІ на 7-й день после вмешательства. С целью определения частоты разрешения ОПП также оценивали динамику возвращения уровня креатинина в сыворотке крови к исходному при поступлении. Положительным считали снижение уровня креатинина на 7-й день до значений ниже исходного уровня при госпитализации +10% [13].

Протокол исследования получил одобрение локально-го этического комитета ФГБОУ ВО «Тюменского ГМУ» Минздрава России.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Jamovi версии 1.6.16.0 и SPSS версии 23.0. Использовали параметрические (критерий t Стьюдента, в том числе критерий t Стьюдента в модификации Уэлача) и непараметрические (критерий Манна-Уитни) методы в зависимости от типа распределения показателей в выборках. Для категориальных данных использовался хи-квадрат или точный критерий Фишера. В случае нормального распределения данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение, в случае распределения, отличного от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха –  $Me [25\text{-й процентиль}; 75\text{-й процентиль}]$ . С целью выравнивания составов групп по характеристикам, исходно имеющим статистически значимые различия, и устранения влияния выявленных различий на частоту изучаемых исходов, был применен метод псевдорандомизации путем сопоставления оценок склонности. Полученную в ходе псевдорандомизации выборку использовали для оценки конечных точек. Для качественных конечных точек был рассчитан показатель отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель ОШ, определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Из 386 пациентов, включенных в исследование, было 99 (25,6%) женщин. Средний возраст больных составил  $59 \pm 9,87$  года. КГ не была проведена 6 пациентам в контрольной группе по причине отказа от вмешательства, 14 пациентам не было выполнено ЧКВ (2 в группе вмешательства и 12 в контрольной группе). Причинами непроведения ЧКВ были следующие:

1. Отсутствие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий ( $n=1$ );
2. Показания к экстренному аортомаммарокоронарному шунтированию ( $n=6$ );
3. Невозможность проведения эндоваскулярного инструмента в целевую зону по причине анатомических особенностей ( $n=1$ );
4. Хроническая окклюзия в инфаркт-зависимой артерии ( $n=6$ ).

Пациенты в группе вмешательства были моложе ( $p=0,027$ ), имели более высокие уровни СКФ ( $p=0,004$ ),

**Таблица 1.** Характеристика групп пациентов (после псевдорандомизации)

Показатель	Статины «-» (n=86)	Статины «+» (n=86)	P
Возраст, годы, $M \pm SD$	61,1 $\pm$ 12,3	59,5 $\pm$ 9,4	0,330
Женский пол, абс. (%)	16 (18,6)	16 (18,6)	1,0
Креатинин, мкмоль/л	79 [72; 91]	80,5 [68,3; 95]	0,910
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	84,5 [70; 95]	87,5 [72; 101]	0,410
Доза РКВ, мл	100 [90; 140]	115 [100; 200]	0,658
ФВ ЛЖ, %	54,4 [47; 61]	52,7 [45; 60]	0,211
КДО ЛЖ, мл	132 [115; 150]	130 [114; 145]	0,678
КСО ЛЖ, мл	55 [48; 70]	58 [45; 79,3]	0,157
Тропонин I, нг/мл	0,72 [0,25; 1,41]	0,92 [0,39; 2]	0,142
КФК-МВ, ед/л	34,6 [22,4; 46,8]	104 [68,5; 260]	0,06
Гемоглобин, г/л	141 [130; 151]	145,5 [135; 151]	0,490
Холестерин, ммоль/л ( $M \pm SD$ )	4,77 $\pm$ 1,33	4,7 $\pm$ 0,98	0,694
Прием статинов до поступления в клинику, абс. (%)	20 (23,3)	18 (20,9)	0,713
Время симптом-баллон, мин ( $M \pm SD$ )	398 $\pm$ 23	355 $\pm$ 46	0,4
Передний ИМ, абс. (%)	40 (46,5)	29 (33,7)	0,09
Трехсосудистое поражение, абс. (%)	18 (20,9)	23 (26,7)	0,371
Тромболизис, абс. (%)	15 (17,4)	15 (17,4)	1,0
Кровоток ТИМІ <2 до вмешательства, абс. (%)	55 (64)	46 (53,5)	0,163
Кровоток ТИМІ <2 после вмешательства, абс. (%)	2 (2,3)	2 (2,3)	1,0
Killip >II абс. (%)	3 (3,5)	7 (8,1)	0,192
Killip III–IV, абс. (%)	1 (1,2)	6 (7)	0,117
Анемия*, абс. (%)	17 (19,8)	13 (15,1)	0,422
Повторный ИМ, абс. (%)	18 (20,9)	15 (17,4)	0,561
Аневризма ЛЖ, абс. (%)	10 (11,6)	11 (12,8)	0,816
Артериальная гипертензия, абс. (%)	80 (93)	72 (83,7)	0,094
Сахарный диабет, абс. (%)	12 (14)	12 (14)	1,0
Хроническая обструктивная болезнь легких, абс. (%)	3 (3,5)	3 (3,5)	1,0
Заболевания почек в анамнезе, абс. (%)	7 (8,1)	8 (9,3)	1,0
ВАБК, абс. (%)	1 (1,2)	1 (1,2)	1,0

\* – у мужчин число эритроцитов <4,0 млн/мкл, гемоглобин <130 г/л, у женщин число эритроцитов <3,8 млн/мкл, гемоглобин <120 г/л. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; РКВ – рентгеноконтрастное вещество; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; КФК – креатинфосфокиназа; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация.

КСО ( $p=0,011$ ), тропонина I ( $p=0,016$ ), фракции КФК-МВ ( $p=0,011$ ), гемоглобина ( $p=0,011$ ), более высокую частоту развития аневризмы ЛЖ ( $p=0,02$ ) и заболеваний почек в анамнезе ( $p<0,001$ ), но более низкую частоту выявления анемии ( $p<0,001$ ), повторного ИМ ( $p<0,001$ ), а также более низкую ФВ ЛЖ ( $p<0,001$ ).

В результате псевдорандомизации были сформированы новые группы, число пациентов в каждой из которых составило 86. Характеристика групп приведена в табл. 1.

Таким образом, после псевдорандомизации исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, СКФ, ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ, уровню гемоглобина, КФК-МВ и тропонина I, а также частоте развития повторного ИМ, наличию аневризмы ЛЖ, заболеваний почек в анамнезе и анемии. Кроме того, в ходе псевдорандомизации были исключены 6 пациентов, которым КГ не была проведена по причине отказа, а число пациентов, которым не было проведено ЧКВ, уменьшилось до 4 (по 2 в каждой группе).

В группе вмешательства СКФ на 7-й день была статистически значимо выше: 87 мл/мин против 75,5 мл/мин ( $p=0,008$ ). Уровень креатинина в сыворотке крови через 7 дней также статистически значимо различался и был статистически значимо ниже в группе вмешательства: 82,5 мкмоль/л против 89,5 мкмоль/л ( $p=0,018$ ; табл. 2). После выравнивания исследуемых групп частота КИН в группе вмешательства была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (табл. 3). По сравнению с контрольной группой в группе вмешательства чаще наблюдалось возвращение уровня креатинина к исходному через 7 дней. Госпитальная летальность в контрольной группе была сопоставима с таковой в группе вмешательства, хотя имелась тенденция к повышению показателя у больных контрольной группы (табл. 3).

## Обсуждение

Основными находками в нашем исследовании стало то, что пациенты с ИМпСТ, получавшие аторвастатин в дозе 80 мг непосредственно перед КГ в рентгеноперацион-

ной, имели более низкую частоту развития КИН по сравнению с больными, не получившими нагрузочной дозы статина перед выполнением инвазивного вмешательства. Пациенты в группе вмешательства также имели более высокую вероятность возвращения уровня креатинина в сыворотке крови к исходному (при госпитализации) к 7-м суткам наблюдения. Имелась тенденция к более низкой летальности в группе пациентов, получивших аторвастатин. Этот показатель был значительно ниже, чем в общей популяции пациентов с ИМпСТ. Изначально в группе вмешательства были 3 внутригоспитальных летальных исхода, что составляет 2,5%, однако 2 из 3 пациентов были выведены из исследования в ходе псевдорандомизации. Тем не менее этот показатель по-прежнему намного ниже, чем среди общей популяции пациентов с ИМпСТ. Это может быть связано с двумя причинами. Во-первых, мы допускаем, что в приемном отделении или во время транспортировки в рентгеноперационную могла иметь место предоперационная летальность. Таким образом, эти пациенты могли повлиять на общую смертность, но не включались в исследование и, следовательно, это могло определить более низкие показатели смертности в нашем исследовании. Во-вторых, 3 пациента умерли в палате интенсивной терапии до момента повторного забора крови для анализа в целях оценки факта развития КИН. Эти пациенты не вошли в исследование согласно критериям исключения.

В литературе накоплено большое количество данных, подтверждающих эффективность статинотерапии перед и непосредственно после рентгеноконтрастных вмешательств в предотвращении КИН [14, 15]. Однако существует ограниченное количество исследований, посвященных эффективности такой стратегии профилактики у больных ИМпСТ. Полученные нами данные согласуются с результатами рандомизированного плацебо-контролируемого исследования W. Li и соавт. [16], в котором у больных ИМпСТ исследовалось влияние нагрузочной дозы аторвастатина 80 мг с последующим назначени-

Таблица 2. Исходы (количественные конечные точки)

Показатель	Статины «-» (n=86)	Статины «+» (n=86)	p
Креатинин через 7 дней, мкмоль/л	89,5 [79; 101]	82,5 [71,3; 92,5]	0,018
СКФ через 7 дней, мл/мин	75,5 [62; 88,8]	87 [69,1; 97,8]	0,008

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Исходы (качественные конечные точки)

Показатель	Статины «-» (n=86)	Статины «+» (n=86)	p	ОШ (95% ДИ)
КИН, абс. (%)	21 (24,4)	9 (10,5)	0,016	0,36 (0,16–0,85)
Возвращение уровня креатинина к исходному на 7-е сутки, абс. (%)	43 (50,6)	57 (66,3)	0,037	1,92 (1,04–3,56)
Госпитальная летальность, абс. (%)	6 (7,0)	1 (1,2)	0,120	0,17 (0,02–1,47)

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; КИН – контрастиндуцированная нефропатия.

ем аторвастатина в дозе 40 мг на длительный срок. Наше исследование имеет ряд отличий от упомянутого. Во-первых, исследование W. Li и соавт. имело более строгие критерии включения и исключения. В исследование не включали пациентов, получавших статины до поступления в стационар, имевших заболевания почек в анамнезе, неконтролируемую артериальную гипертензию, получивших тромболитическую терапию, а также пациентов с кардиогенным шоком, которым потребовалось применение внутриаортальной баллонной контрпульсации. Кроме того, в исследование входили только госпитализированные в течение первых 12 ч пациенты с ИМпСТ. Такие критерии значительно ограничивают возможность распространения полученных результатов на всех больных ИМпСТ. Наше исследование не имело таких строгих критериев отбора с точки зрения тяжести состояния пациентов, сроков госпитализации, наличия заболеваний почек и проведенного тромболитического. Таким образом, несмотря на одинаковые критерии определения КИН, в нашем исследовании частота ее развития была выше, чем в исследовании W. Li и соавт. (10,5% против 2,6% в группах вмешательства и 24,4% против 15,7% в контрольных группах), что может быть объяснено более «мягкими» критериями отбора пациентов в нашем исследовании. Полученные нами данные также согласуются с результатами рандомизированного исследования M. Leoncini и соавт. [17], в котором оценивался эффект высоких доз розувастатина (40 мг при поступлении) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST перед эндоваскулярным вмешательством. Критериями исключения в этом исследовании были прием статинов до развития ОКС, очень высокий риск при поступлении в стационар, требовавший проведения КГ в период менее 2 ч, а также наличие терминальной стадии хронической болезни почек или уровня креатинина в сыворотке крови выше 265 мкмоль/л. Как и в исследовании W. Li и соавт., в исследовании M. Leoncini и соавт. пациенты в группе вмешательства принимали статин после вмешательства (аторвастатин в дозе 40 мг на протяжении 48 ч 2 раза в сутки в исследовании W. Li и соавт. и розувастатин 20 мг длительно 1 раз в сутки в исследовании M. Leoncini и соавт.), что было определено протоколом исследования. В нашем исследовании медикаментозная терапия после

вмешательства никак не регламентировалась и определялась лечащим врачом с учетом действующих рекомендаций; частота назначения статинов после инвазивного вмешательства в каждой из групп была сопоставимой – 99 и 98% ( $p=0,6750$ ), также не различались и дозировки – 60 [40; 80] и 60 [35; 80] мг ( $p=0,563$ ). Согласно данным литературы, можно предположить, что наиболее выраженный протективный эффект статинов наблюдается у пациентов, не принимавших статины до развития ИМпСТ, так как почти во всех исследованиях исключались пациенты, которые принимали статины до ИМ. В нашем исследовании пациенты, принимавшие статины до госпитализации, составили 23,3 и 20,9% в контрольной группе и группе вмешательства соответственно.

Особенностями нашего исследования стало то, что профилактический эффект аторвастатина в дозе 80 мг прослеживался в более широкой популяции больных ИМпСТ, без предписанной протоколом статинотерапии после вмешательства. Ограничением нашего исследования является отсутствие истинной рандомизации, что делает возможным наличие вмешивающихся факторов, которые могут внести вклад в конечные точки помимо факта приема аторвастатина в группе вмешательства. Кроме того, мы не учитывали суточные дозы статинов, которые принимали пациенты до госпитализации, что потенциально могло повлиять на риск развития КИН.

## Заключение

Применение аторвастатина в дозе 80 мг непосредственно перед проведением инвазивной коронарографии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ассоциируется со снижением риска развития контрастиндуцированной нефропатии. Применение аторвастатина перед вмешательством ассоциируется с повышением вероятности возвращения уровня креатинина в сыворотке крови к 7-м суткам госпитализации к исходным значениям.

## Финансирование

*Источники финансирования отсутствуют.*

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 28.03.2022**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shams E, Mayrovitz HN. Contrast-Induced Nephropathy: A Review of Mechanisms and Risks. *Cureus*. 2021;13(5):e14842. DOI: 10.7759/cureus.14842
2. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sciences*. 2020;259:118379. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118379
3. Hossain M, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V et al. Contrast-Induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2018;29(1):1–9. DOI: 10.4103/1319-2442.225199
4. Demchuk O.V., Sukmanova I.A., Ponomarenko I.V., Elykomov V.A. Contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: clinical significance, diagnosis, prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):82–8. [Russian: Демчук О.В., Сукманова И.А., Пономаренко И.В., Елыкомов В.А. Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с острым

- коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):82-8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2255
5. Mezhonov E.M., Vakulchik K.A., Vyalkina Yu.A., Shalaev S.V. Acute renal injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction of the electrocardiogram. *Emergency cardiology*. 2017;3:5–12. [Russian: Межонов Е.М., Вакульчик К.А., Вякина Ю.А., Шалаев С.В. Острое почечное повреждение у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы. Неотложная кардиология. 2017;3:5—12]
  6. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):52. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z
  7. Nijssen EC, Rennenberg R, Nelemans P, van Ommen V, Wildberger JE. Post-Contrast Acute Kidney Injury and Intravenous Prophylactic Hydration: An Update. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2021;193(2):151–9. DOI: 10.1055/a-1248-9178
  8. Andò G, Cortese B, Russo F, Rothenbühler M, Frigoli E, Gargiulo G et al. Acute Kidney Injury After Radial or Femoral Access for Invasive Acute Coronary Syndrome Management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(21):2592–603. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.070
  9. Yavelov I.S., Zhatkina M.V., Drapkina O.M., Gorshkov A.Yu., Myasnikova N.O. High Doses of Statins before Percutaneous Coronary Intervention: whether There Are Reasons to Use? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):532–40. [Russian: Явелов И.С., Жаткина М.В., Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Мясникова М.О. Высокие дозы статинов перед чрескожным коронарным вмешательством: есть ли основания к применению? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):532-40]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-532-540
  10. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(22):2146–55. DOI: 10.1056/NEJMra1805256
  11. Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S et al. Preventive Strategies for Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Procedures: Evidence From a Hierarchical Bayesian Network Meta-Analysis of 124 Trials and 28 240 Patients. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(5):e004383. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004383
  12. 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
  13. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Efremovtseva M.A. Cardiorenal interaction in decompensated chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):138–46. [Russian: Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):138-46]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146
  14. Zhou Y-L, Chen L-Q, Du X-G. Efficacy of short-term moderate or high-dose statin therapy for the prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Clinics*. 2021;76:e1876. DOI: 10.6061/clinics/2021/e1876
  15. Sun Y-Y, Liu L-Y, Sun T, Wu M-Y, Ma F-Z. Prophylactic atorvastatin prior to intra-arterial administration of iodinated contrast media for prevention of contrast-induced acute kidney injury: A meta-analysis of randomized trial data. *Clinical Nephrology*. 2019;92(3):123–30. DOI: 10.5414/CN109497
  16. Li W, Fu X, Wang Y, Li X, Yang Z, Wang X et al. Beneficial Effects of High-Dose Atorvastatin Pretreatment on Renal Function in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiology*. 2012;122(3):195–202. DOI: 10.1159/000339472
  17. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early High-Dose Rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(1):71–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.105

Галявич А. С., Сабирзянова А. А., Балеева Л. В., Галеева З. М.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

## РОЛЬ ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ НЕОСЛОЖНЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

<i>Цель</i>	Изучить роль белка фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в долгосрочном прогнозе у пациентов после неосложненного инфаркта миокарда (ИМ).
<i>Материал и методы</i>	В исследование включено 118 пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в возрасте до 70 лет. Всем пациентам проводилось обследование, включающее ЭКГ, эхокардиографию, Холтеровское мониторирование ЭКГ, рутинное лабораторное обследование, а также определение уровней N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида (N-про-МНУП) и GDF-15 в плазме крови. GDF-15 определялся методом иммуноферментного анализа. Динамика состояния пациентов оценивалась методом опроса через 1, 3, 6, 12 месяцев. Конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, госпитализации в стационар по поводу повторного ИМ и/или нестабильной стенокардии.
<i>Результаты</i>	Медиана уровня GDF-15 у пациентов с ИМ составила 2,07 (1,55; 2,73) нг/мл. Не было выявлено значимой зависимости уровня GDF-15 от возраста и пола пациентов, локализации ИМ, факта курения, индекса массы тела, уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. За 12 месяцев наблюдения 22,8% пациентов госпитализировались по поводу нестабильной стенокардии или повторного ИМ. В 89,6% всех случаев повторных событий GDF-15 был $\geq 2,07$ нг/мл. Временная зависимость повторного ИМ у пациентов с GDF-15 в верхнем квантиле имеет логарифмический характер. Высокий уровень N-про-МНУП у пациентов с ИМ также ассоциировался с увеличением риска кардиоваскулярной смерти и повторных сердечно-сосудистых событий [ОР 3,3 (95% ДИ 1,87–5,96), $p=0,046$ ].
<i>Заключение</i>	Комбинация GDF-15 и N-про-МНУП, при их высоких уровнях, значимо отражает неблагоприятный прогноз пациентов с неосложненным ИМ в течение 12 месяцев [ОР 5,4 (95% ДИ 3,4–8,5), $p=0,004$ ].
<i>Ключевые слова</i>	Инфаркт миокарда; прогноз; прогностические шкалы; фактор дифференцировки роста-15; GDF-15; N-про-МНУП
<i>Для цитирования</i>	Galyavich A.S., Sabirzyanova A.A., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. The role of growth differentiation factor-15 in assessing the prognosis of patients after uncomplicated myocardial infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(2):40–45. [Russian: Галявич А.С., Сабирзянова А.А., Балеева Л.В., Галеева З.М. Роль фактора дифференцировки роста-15 в оценке прогноза пациентов после неосложненного инфаркта миокарда. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):40–45].
<i>Автор для переписки</i>	Сабирзянова Александра Андреевна. E-mail: S2101-sash@yandex.ru

### Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) остается значимой клинической, социальной и экономической проблемой в связи с неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом [1]. Для оценки прогноза пациентов после ИМ применяются различные инструментальные (фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии – ЭхоКГ) и лабораторные (например, уровни N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида – N-про-МНУП) показатели, которые объединены в шкалы. В наиболее известных шкалах TIMI [2] и GRACE [3] используются различные параметры, включая маркеры некроза миокарда. Ни одна из этих шкал не является идеальной для прогнозирования сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ [4]. Данное обстоятельство,

возможно, связано с недостаточностью информации о происходящих при ИМ изменениях. С точки зрения более широкой оценки патофизиологических процессов при ИМ перспективным является изучение относительно нового биомаркера – фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15).

GDF-15 является белком суперсемейства трансформирующих факторов роста  $\beta$ . Белки данного семейства вовлечены в процессы развития, дифференцировки и репарации тканей различных органов [5].

Имеются данные о том, что уровень GDF-15 связан с ремоделированием левого желудочка [6–8]. Повышенные уровни GDF-15 ассоциируются с более высоким риском смерти и повторного ИМ в течение 1 года после события у пациентов с острым коронарным синдромом как

с подъемом, так и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [9–11]. Тогда как прогнозу пациентов после неосложненного ИМ и без выраженных сопутствующих заболеваний посвящено незначительное число исследований.

### Цели и задачи исследования

Цель исследования – изучить роль GDF-15 в долгосрочном прогнозе у пациентов после неосложненного ИМ. Задачи исследования – определить уровни GDF-15 у пациентов с неосложненным ИМ, оценить прогностическое значение уровня GDF-15 у пациентов с неосложненным ИМ при длительном амбулаторном наблюдении и возможность совместного применения GDF-15 и N-про-МНУП для определения риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неосложненным ИМ.

### Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное observational исследование, в которое было включено 118 пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ. Диагноз ИМ устанавливался на основании клинических проявлений, повышения кардиального тропонина I и типичных изменений на ЭКГ. Всем пациентам проводилось лечение в соответствии с современными рекомендациями. Дизайн исследования со всеми критериями включения и невключения в исследование представлен на рисунке 1.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Всем пациентам было проведено лабораторное обследование: общий анализ крови с лейкоформулой, биохимический анализ крови, включавший определение уровней креатинина, мочевины, калия, натрия, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, общего билирубина, глюкозы крови, липидного профиля (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды), определение высокочувствительного тропонина T, N-про-МНУП, скорости клубочковой фильтрации по MDRD, показателей свертываемости крови, тиреоидного гормона.

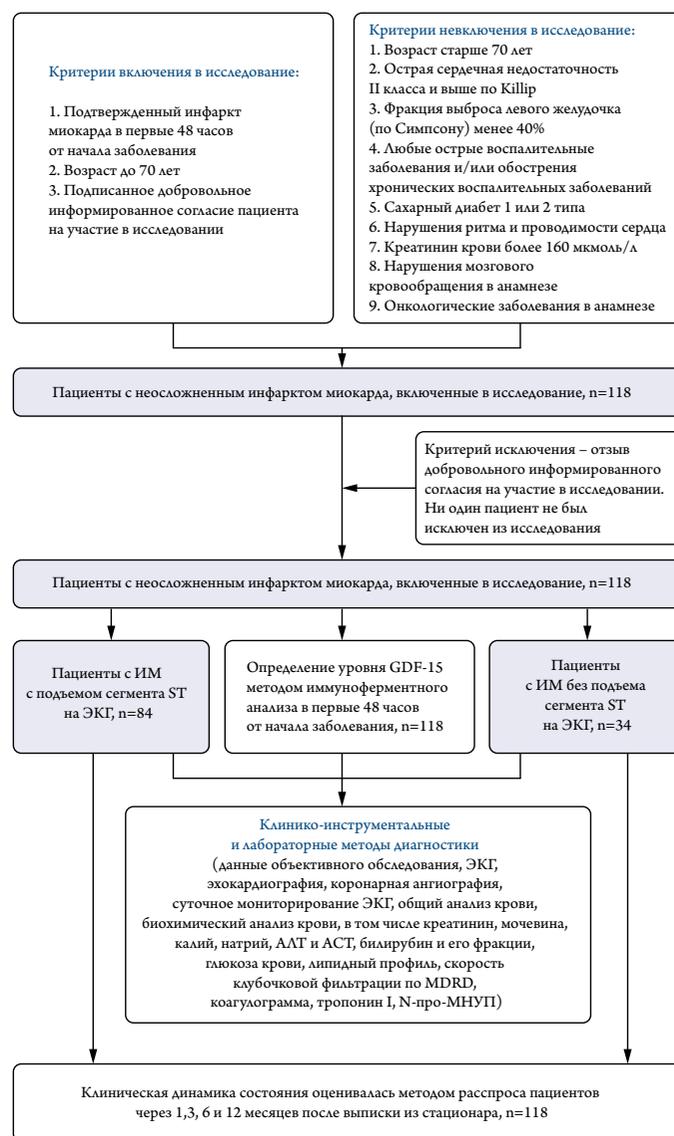
Проводилась оценка уровня белка GDF-15 методом иммуноферментного анализа в плазме крови в первые 48 часов от начала клинической картины ИМ. В течение 30 минут после забора образцы центрифугировались в течение 15 минут и замораживались при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Ана-

лиз проводился с использованием реактивов ELISA Kit for Growth Differentiation factor 15 (Cloud-Clone Corp., США). Диапазон определения GDF-15 составлял 0,156–10 нг/мл.

Далее проводился анализ зарегистрированных в процессе наблюдения повторных госпитализаций в стационар и летальных исходов у пациентов. Динамика состояния пациентов оценивалась методом опроса через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 подгруппы, на основе анализа ЭКГ: пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМ, при котором в ранние сроки заболевания имеются стойкие подъемы сегмента ST, как минимум, в двух смежных отведениях на ЭКГ или остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ) и пациенты с ИМ без подъема сегмента

Рисунок 1. Дизайн исследования



АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ИМ – инфаркт миокарда, ЭКГ – электрокардиография, GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15, N-про-МНУП – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Характеристика	Пациенты (n=118) M±σ/Me (Q1; Q3)
Возраст, лет	57,3±8,7
Пол: мужчины, абс. (%) / женщины, абс. (%)	97 (82,2) / 21 (17,8)
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	65,3
Курение, %	35,6
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	12,7
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, %	5,9
Коронарное шунтирование в анамнезе, %	2,5
Систолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	129,6±19,2
Диастолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	78,2±11,2
Число сердечных сокращений при поступлении, в мин.	74,9 ±11,2
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,0±4,6
Миоглобин, нг/мл	116 (49,2; 264,2)
Тропонин I, нг/мл	21,1 (5,9; 100,0)
N-про-МНУП, пг/мл	294,5 (123,7; 1157)
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,3
Креатинин, мкмоль/л	93,1±15,6
Натрий, ммоль/л	141,3±3,8
Калий, ммоль/л	4,1±0,6
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	28,2 (20,1; 44,4)
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	31,9 (23,0; 50,2)
Общий билирубин, мкмоль/л	9,7 (7,4; 14,6)
Гемоглобин, г/л	141,8±14,2
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,5±0,5
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	9,8±3,5
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	260,5 (222,8; 296,8)
Протромбиновое время, с	11,8 (10,7; 13,2)
Фибриноген, г/л	2,7 (2,2; 3,4)
GDF-15, нг/мл	2,07 (1,55; 2,73)
ФВ ЛЖ по ЭхоКГ, %	50,8±7,4
Индекс массы миокарда ЛЖ по ЭхоКГ, г/м <sup>2</sup>	106,1±28,1

АД – артериальное давление, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ЭхоКГ – эхокардиография, GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15, N-про-МНУП – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид.

ST на ЭКГ (ИМ, при котором в ранние сроки отсутствует стойкий подъем сегмента ST, как минимум, в двух смежных отведениях на ЭКГ и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса).

Конечными точками в исследовании были сердечно-сосудистая смерть, госпитализации в стационар по поводу повторного инфаркта миокарда и/или нестабильной стенокардии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с помощью расчетно-вычислительных программ STATISTICA v10.0., SPSS v23.1.1. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью кри-

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп пациентов с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме

Характеристика	ИМ с подъемом сегмента ST (n=84) M±σ/%/Me (Q1; Q3)	ИМ без подъема сегмента ST (n=34) M±σ/%/Me (Q1; Q3)	P
Пол, %	85,7 муж.	73,5 муж.	0,11
Возраст, лет	56,88±9,57	58,38±6,16	0,78
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,01±4,74	28,06±4,52	0,92
Общий холестерин, ммоль/л	5,14±1,41	4,95±1,36	0,51
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,35±1,21	3,19±1,20	0,51
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,95±0,23	0,94±0,19	0,86
Триглицериды, ммоль/л	1,87±1,05	1,81±1,06	0,78
Креатинин, мкмоль/л	94,7±17,0	89,3±11,3	0,08
Фракция выброса по Симпсону по ЭхоКГ, %	49,69±7,23	53,73±7,13	0,007
Курение, %	36,9	32,4	0,64
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	58,3	82,4	0,01
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %	9,5	20,6	0,10
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, %	4,8	8,8	0,39
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе, %	1,2	5,9	0,14
GDF-15, нг/мл	2,2 (1,7; 2,9)	1,9 (1,3; 2,5)	0,04

ИМ – инфаркт миокарда, ЭхоКГ – эхокардиография, GDF-15 – фактор дифференцировки роста-15.

терия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, представлялось в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ) в виде M±σ. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента для нормального распределения и по непараметрическому U критерию Манна–Уитни, а качественных показателей – по критерию χ<sup>2</sup> Пирсона. Независимое влияние уровня GDF-15 и других потенциальных факторов риска на вероятность наступления повторных сердеч-

**Таблица 3.** Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска наступления повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неосложненным инфарктом миокарда

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
GDF-15, нг/мл	4,3	2,4–7,9	0,004	1,46	1,13–1,89	0,004
N-про-МНУП, пг/мл	3,3	1,87–5,96	0,046	3,9	1,01–12,4	0,004
Возраст, лет	1,17	1,47–5,54	0,014	1,05	0,98–1,12	0,172
ЛПНП, ммоль/л	3,87	2,22–6,67	0,043	1,19	0,81–1,76	0,381
СКФ, мл/мин	0,97	0,94–0,99	0,027	0,97	0,88–1,10	0,51

GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15, N-про-МНУП – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

но-сосудистых событий за 12 месяцев наблюдения оценено с помощью регрессионного анализа в виде модели пропорциональных рисков Кокса. Результаты считались статистически значимыми при значениях  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил  $57,3 \pm 8,7$  лет. В таблице 1 представлен ряд основных характеристик пациентов, а в таблице 2 – сравнительная характеристика пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ.

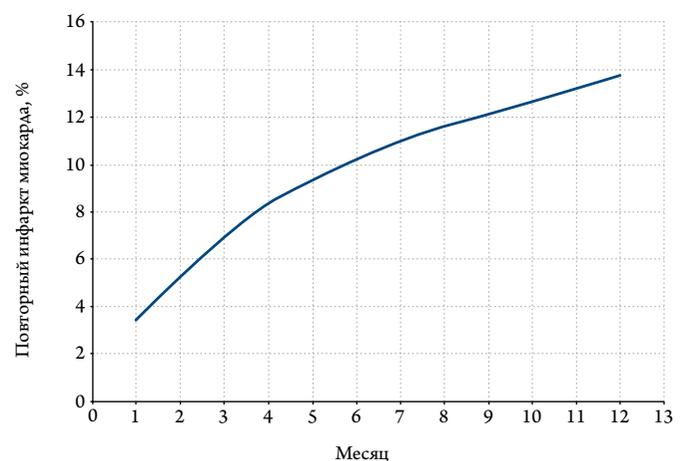
Медиана концентрации GDF-15 у пациентов с ИМ составила 2,07 (1,55; 2,73) нг/мл. По результатам проведенного анализа не было выявлено зависимости уровня GDF-15 от возраста пациентов и пола пациентов. При анализе уровней GDF-15 в подгруппах не было выявлено статистически значимой зависимости его концентрации с наличием у пациентов таких факторов риска, как курение, высокий индекс массы тела, гипертоническая болезнь в анамнезе. Также не было выявлено взаимосвязи уровней GDF-15 с концентрациями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Не было выявлено также взаимосвязи между повышенными уровнями GDF-15 и локализацией ИМ. При этом уровень GDF-15 оказался выше в группе пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в сравнении с группой пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [2,2 (1,7; 2,9) против 1,9 (1,3; 2,5),  $p=0,04$ ].

За период наблюдения в 12 месяцев были зарегистрированы следующие исходы у пациентов после неосложненного ИМ: госпитализации в стационар по поводу нестабильной стенокардии – 19 случаев, госпитализации в стационар по поводу повторного ИМ – 8 случаев, а также летальные исходы – 2 случая (за счет повторного трансмурального ИМ).

Для дальнейшего анализа полученных результатов было выполнено разделение уровней GDF-15 на квартили: 1-й квартиль –  $<1,55$  нг/мл; 2-й квартиль – 1,55–2,07 нг/мл; 3-й квартиль – 2,07–2,73 нг/мл; 4-й квартиль –  $>2,73$  нг/мл. За 12 месяцев наблюдения 22,8% пациентов

**Рисунок 2.** Кривая временной зависимости повторного инфаркта миокарда у пациентов с GDF-15 в верхнем квартиле ( $>2,73$  нг/мл) за 12 месяцев наблюдения



госпитализировались в стационары по поводу нестабильной стенокардии или повторного ИМ. В 89,6% всех случаев повторных событий GDF-15 находился в третьем и четвертом квартилях ( $\geq 2,07$  нг/мл).

У всех пациентов с повторным ИМ и в случае летальных исходов уровень GDF-15 находился в верхнем квартиле, что соответствует значениям  $>2,73$  нг/мл.

За 12 месяцев наблюдения временная зависимость повторного ИМ у пациентов с GDF-15 в верхнем квартиле оказалась логарифмического характера, что представлено на рисунке 2.

Для оценки факторов риска наступления повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неосложненным инфарктом миокарда был проведен регрессионный анализ, его результаты по основным факторам риска представлены в таблице 3. Регрессионный анализ проводился по 110 параметрам, включая клинические показатели (в том числе уровни артериального давления, частоту сердечных сокращений, индекс массы тела, анамнестические данные, такие как наличие гипертонической болезни, постинфарктного кардиосклероза, стентирования и/или аорто-коронарного шунтирования в анамнезе), лабораторные (в том числе общий анализ крови с лейкофор-

мулой, биохимический анализ крови, уровни тропонина Т, N-про-МНУП, GDF-15, показатели свертываемости крови, тиреотропный гормон) и инструментальные показатели (в том числе результаты ЭхоКГ, коронарной ангиографии и Холтеровского мониторирования ЭКГ). В многофакторном анализе представлены те факторы, которые показали статистически достоверный результат в однофакторном анализе.

Пациенты, у которых GDF-15 находился в верхнем квартиле, имели более высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий в виде сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ (отношение рисков (ОР) 4,3 [95% доверительный интервал (ДИ) 2,4–7,9],  $p=0,004$ ).

Еще одним биомаркером, который показал взаимосвязь с повторными сердечно-сосудистыми событиями в нашем исследовании, стал N-про-МНУП. Для анализа результатов концентрации N-про-МНУП были разделены на квартили: 1-й квартиль – <151,0 пг/мл; 2-й квартиль – 151,0–424,0 пг/мл; 3-й квартиль – 424,0–1418,0 пг/мл; 4-й квартиль – >1418,0 пг/мл.

Высокий уровень N-про-МНУП (>1418,0 пг/мл) ассоциировался с увеличением риска кардиоваскулярной смерти и повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ [ОР 3,3 (95% ДИ 1,87–5,96),  $p=0,046$ ] и высокий уровень N-про-МНУП показал также статистически значимую связь отдельно с риском возникновения повторного ИМ [ОР 4,7 (95% ДИ 1,43–15,29),  $p=0,004$ ].

Совместное применение двух биомаркеров в нашем исследовании (GDF-15 и N-про-МНУП) оказалось еще более весомым: пациенты, у которых одновременно уровни GDF-15 и N-про-МНУП находились в верхних квартилях (для GDF-15 >2,73 нг/мл, для N-про-МНУП >1418,0 пг/мл), имели в 5,4 раза более высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смертность и повторные госпитализации по причине нестабильной стенокардии и повторного ИМ, по сравнению с пациентами, у которых оба эти биомаркера находились в нижних квартилях [ОР 5,4 (95% ДИ 3,4–8,5),  $p=0,004$ ].

### Обсуждение

В нашем исследовании был определен уровень GDF-15 у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ. На сегодняшний день лишь незначительное число исследований посвящено роли GDF-15 при инфаркте миокарда. В целом результаты доступных проспективных исследований свидетельствуют о том, что уровни GDF-15 положительно ассоциированы со статусом курения пациента, наличием гипертонической болезни и сахарного диабета в анамнезе, перенесенным инфарктом миокарда,

нарушением функции почек [12–18], а также имеется отрицательная корреляция с уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности и положительная корреляция между уровнями GDF-15 и N-про-МНУП и СРБ [19–21]. В большинстве проведенных исследований отмечалась положительная корреляционная связь GDF-15 с уровнями тропонина Т [11, 22]. В нашем исследовании не было выявлено статистически достоверной разницы и какой-либо значимой зависимости концентрации GDF-15 с наличием у пациентов таких факторов риска, как курение, высокий индекс массы тела, артериальная гипертензия, а также с уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Однако была выявлена умеренная корреляционная связь между GDF-15 и N-про-МНУП ( $r=0,36$ ,  $p=0,0001$ ) и между GDF-15 и тропонином I ( $r=0,21$ ,  $p=0,02$ ) [23].

Наше предыдущее наблюдение, суммировавшее данные за 6 месяцев [23], продемонстрировало кривую зависимости «время возникновения повторного ИМ – уровень GDF-15», близкую к линейной, однако последующее наблюдение в течение 12 месяцев выразилось в логарифмическом характере этой кривой, что возможно объяснить увеличением времени наблюдения и что со статистической точки зрения представляется более логичным.

Существует точка зрения, что уровень GDF-15 отражает интегральную информацию об оксигенации клеток, воспалительном ответе и дисфункции сердца [24]. Кроме того, имеются данные о том, что уровни GDF-15 и N-про-МНУП ассоциированы с уровнем растворимого ангиотензинпревращающего фермента 2 типа и обуславливают высокий риск смертности [25]. По результатам нескольких исследований было сделано заключение, что уровни GDF-15 независимо связаны со смертностью у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [9, 10, 26].

Таким образом, уровень GDF-15 был включен в шкалу GRACE, что увеличивало прогностическую ценность шкалы у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [3]. Наше исследование показало, что совместное применение двух биомаркеров – GDF-15 и N-про-МНУП – является перспективным для оценки отдаленного прогноза у пациентов после неосложненного ИМ.

### Ограничение исследования

Небольшое количество повторных сердечно-сосудистых событий в нашем исследовании, в том числе летальных исходов, за период наблюдения в 12 месяцев может послужить ограничением для интерпретации полученных результатов.

### Заключение

Проведенное нами исследование подтверждает прогностическое значение GDF-15 у пациентов с ИМ. Ком-

бинация двух биомаркеров – GDF-15 и N-про-МНУП при их высоких уровнях (при GDF-15 более 2,73 нг/мл и N-про-МНУП более 1418 пг/мл) – значимо отражает неблагоприятный прогноз пациентов с неосложненным

ИМ в течение 12 месяцев, что позволяет применять эти показатели в оценке отдаленного прогноза.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.04.2022

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kharisova E.Kh., Galyavich A.S., Galeeva Z.M., Baleeva L.V. Evaluation of long-term prognosis after myocardial infarction. *Vrach*. 2019;30(12):14–7. [Russian: Харисова Э.Х., Галявич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В. и др. Оценка отдаленного прогноза после инфаркта миокарда. *Врач*. 2019;30(12):14–7]. DOI: 10.29296/25877305-2019-12-04
- Sabatine MS, Braunwald E. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(22):2822–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.060
- Hung J, Roos A, Kadesjö E, McAllister DA, Kimenai DM, Shah ASV et al. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2021;42(26):2552–61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa375
- Harrington RA, Ohman EM. Risk Stratification Science Goes to a New Level. *JAMA Cardiology*. 2021;6(3):314–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.6325
- Li JJ, Liu J, Lupino K, Liu X, Zhang L, Pei L. Growth Differentiation Factor 15 Maturation Requires Proteolytic Cleavage by PCSK3, -5, and -6. *Molecular and Cellular Biology*. 2018;38(21):e00249-18. DOI: 10.1128/MCB.00249-18
- Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;106:62–9. DOI: 10.5935/abc.20160005
- Wehman B, Sharma S, Pietris N, Mishra R, Siddiqui OT, Bigham G et al. Mesenchymal stem cells preserve neonatal right ventricular function in a porcine model of pressure overload. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;310(11):H1816–26. DOI: 10.1152/ajpheart.00955.2015
- Wesseling M, Poel JHC, Jager SCA. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player. *ESC Heart Failure*. 2020;7(4):1488–501. DOI: 10.1002/ehf2.12728
- Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Hernandez-Baldomeiro IF, Avanzas P, Bosa-Ojeda F. Change in Growth Differentiation Factor 15, but Not C-Reactive Protein, Independently Predicts Major Cardiac Events in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:929536. DOI: 10.1155/2014/929536
- Zelniker TA, Jarolim P, Silverman MG, Bohula EA, Park J-G, Bonaca MP et al. Prognostic role of GDF-15 across the spectrum of clinical risk in patients with NSTEMI-ACS. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019;57(7):1084–92. DOI: 10.1515/cclm-2018-1081
- Hagström E, James SK, Bertilsson M, Becker RC, Himmelmann A, Husted S et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *European Heart Journal*. 2016;37(16):1325–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv491
- Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:490842. DOI: 10.1155/2015/490842
- Kim Y-I, Shin H-W, Chun Y-S, Park J-W. CST3 and GDF15 ameliorate renal fibrosis by inhibiting fibroblast growth and activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;500(2):288–95. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.061
- Emmerson PJ, Wang F, Du Y, Liu Q, Pickard RT, Gonciarz MD et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL. *Nature Medicine*. 2017;23(10):1215–9. DOI: 10.1038/nm.4393
- Hagström E, Held C, Stewart RAH, Aylward PE, Budaj A, Cannon CP et al. Growth Differentiation Factor 15 Predicts All-Cause Morbidity and Mortality in Stable Coronary Heart Disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):325–33. DOI: 10.1373/clinchem.2016.260570
- Yang L, Chang C-C, Sun Z, Madsen D, Zhu H, Padkjaer SB et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand. *Nature Medicine*. 2017;23(10):1158–66. DOI: 10.1038/nm.4394
- Li J, Cui Y, Huang A, Li Q, Jia W, Liu K et al. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure. *Medical Science Monitor*. 2018;24:4992–9. DOI: 10.12659/MSM.910671
- Kou H, Jin X, Gao D, Ma R, Dong X, Wei J et al. Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2018;40(1):8–15. DOI: 10.1080/10641963.2016.1273948
- Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, McGuire DK, Omland T, Atzler D et al. Sex-Based Differences in Cardiometabolic Biomarkers. *Circulation*. 2017;135(6):544–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023005
- Dallmeier D, Brenner H, Mons U, Rottbauer W, Koenig W, Rothenbacher D. Growth Differentiation Factor 15, Its 12-Month Relative Change, and Risk of Cardiovascular Events and Total Mortality in Patients with Stable Coronary Heart Disease: 10-Year Follow-up of the KAROLA Study. *Clinical Chemistry*. 2016;62(7):982–92. DOI: 10.1373/clinchem.2016.254755
- Schopfer DW, Ku IA, Regan M, Whooley MA. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular events in patients with stable ischemic heart disease (The Heart and Soul Study). *American Heart Journal*. 2014;167(2):186–192.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.09.013
- Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005
- Sabirzyanova A.A., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. Predictive value of growth differentiation factor-15 in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):28–33. [Russian: Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М. Прогностическое значение фактора дифференцировки роста-15 у пациентов с инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):28–33]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4288
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):140–51. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174
- Wallentin L, Lindbäck J, Eriksson N, Hijazi Z, Eikelboom JW, Ezekowitz MD et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2020;41(41):4037–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa697
- Damman P, Kempf T, Windhausen F, van Straalen JP, Guba-Quint A, Fischer J et al. Growth-differentiation factor 15 for long-term prognosis in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: An Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *International Journal of Cardiology*. 2014;172(2):356–63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.01.025

Mustafa Kaplangoray<sup>1</sup>, Cihan Aydın<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Health Sciences – Mehmet Akif İnan Research and Training Hospital, Department of Cardiology, Şanlıurfa, Turkey

<sup>2</sup> Namık Kemal University, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Tekirdağ, Turkey

## COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF DOBUTAMINE AND LEVOSIMENDAN ON RIGHT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS WITH BIVENTRICULAR HEART FAILURE

<i>Aim</i>	The primary objective of this study was to comparatively assess the effects of levosimendan and dobutamine on RVEF, right ventricular diastolic function, and hormonal balance in patients with biventricular heart failure. The secondary objective was to investigate the relationship between the RVEF and the peak systolic velocity (Sa), an indicator of right ventricular systolic function, as measured by tissue Doppler echocardiography from the tricuspid annulus, and by the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).
<i>Material and Methods</i>	The population of this cross-sectional, single-center, prospective study was comprised of 81 patients, who between December 2019 and January 2022, applied to the study health institution with diagnosis of ADHF. The study sample included 67 biventricular heart failure patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) <35% and RVEF <50%, as measured by the ellipsoidal shell model, and who met the other study inclusion criteria. Of these 67 patients, 34 were treated with levosimendan, and 33 were treated with dobutamine. RVEF, LVEF, Sa, peak early (Ea) and peak late (Aa) annular velocities, Ea/Aa ratio, TAPSE, systolic pulmonary artery pressure (SPAP), n-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP), and functional capacity (FC) were measured before treatment and at 48 hrs of treatment. The within group pre- and post-treatment differences ( $\Delta$ s) of these variables were compared.
<i>Results</i>	RVEF, SPAP, and BNP, and FC significantly improved in both treatment groups ( $p < 0.05$ for all). Sa ( $p < 0.01$ ), TAPSE ( $p < 0.01$ ), LVEF ( $p < 0.01$ ), and Ea/Aa ( $p < 0.05$ ) improved only in the levosimendan group. The pre- and post-treatment $\Delta$ s for RVEF, LVEF, SPAP, Sa, TAPSE, FC, and Ea/Aa were higher in the levosimendan group than in the dobutamine group ( $p < 0.05$ for all).
<i>Conclusion</i>	Compared to dobutamine, levosimendan produced greater improvement in right ventricular systolic and diastolic function in patients with biventricular heart failure and in need of inotropic therapy support.
<i>Keywords</i>	Levosimendan; dobutamine; heart failure; right ventricular systolic dysfunction
<i>For citations</i>	Mustafa Kaplangoray, Cihan Aydın. Comparative assessment of the effects of dobutamine and levosimendan on right ventricular ejection fraction in patients with biventricular heart failure. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(2):46–51. [Russian: Мустафа Каплангорай, Джихан Айдын. Сравнительная оценка влияния добутамина и левосимендана на фракцию выброса правого желудочка у больных с бивентрикулярной сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):46–51].
<i>Corresponding Author</i>	Cihan Aydın. E-mail: drcihanaydin@hotmail.com

### Introduction

Heart failure (HF) is currently one of the most significant causes of mortality and morbidity [1, 2]. Although advances have been made in the treatment of HF, the morbidity and mortality rates associated with acute decompensated HF (ADHF) remain high [3]. Right heart failure (RHF) is more lethal than left heart failure (LHF). Therefore, right ventricular (RV) support is important in HF, and improvement in its functions is a desired outcome [4, 5]. Unlike other inotropic agents, levosimendan has been shown in many studies to improve cardiac function in this patient group by increasing myocardial contractility without increasing intracellular calcium [6].

The number of studies on the effects of levosimendan treatment on RV function is limited [7, 8]. Echocardiographic evaluation of RV function, including RV ejection fraction

(RVEF), is difficult due to the complex geometric shape of the RV. Semi-quantitative assessment of RV function without volume determination is one of the most common methods used to circumvent this problem. The ellipsoidal shell model is considered the best method for determining the volume of the RV with two-dimensional echocardiography [9]. With this in mind, the objective of this study was to compare the effects of levosimendan and dobutamine treatment on RV function, including RVEF, in patients with ADHF.

### Material and Methods

The population of this cross-sectional, single-center, prospective study was comprised of 81 patients, who applied to this medical institution between December 2019 and January 2022 with a diagnosis of ADHF. The study sample was comprised of 67 biventricular HF patients,

who had New York Heart Association (NYHA) functional class III or class IV symptoms, and with LVEF <35%, and RVEF <50%, as calculated using the ellipsoidal shell model detailed below. The indication for positive inotropic therapy was determined by the primary physician consistent with the recommendations of the European Society of Cardiology. The first screening of the patients to determine whether the inclusion criteria were met was performed within 2 hours of making the decision for inotropic therapy. The initial echocardiographic examination was performed by an independent, experienced cardiologist who was blinded to the study protocol and to the randomization prior to initiation of the treatment. Patients who were pregnant, with atrial fibrillation, a history of hypersensitivity to levosimendan or dobutamine and their metabolites, renal failure (creatinine >2.5 mg/dl), hepatic failure, systolic blood pressure <85 mmHg, history of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, second or third degree atrioventricular block, restrictive or hypertrophic cardiomyopathy, structural heart valve disease, or acute coronary syndrome were excluded from the study. Information about n-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) and weight, along with demographic and clinical characteristics, such as age, gender, previously used medications, and blood pressure were obtained before treatment and at 48 hours of the treatment.

Tissue Doppler echocardiography of the tricuspid annular movement, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), systolic pulmonary artery pressure (SPAP), and RVEF (GE-Vivid 4 with a 3.5 MHz transducer; GE, Milwaukee, WI, USA) and standard echocardiographic examination were performed in all patients before the treatment and at 48 hours of treatment. In the apical 4-chamber view, a 5 mm sample volume of pulsed wave Doppler was placed at the point where the tricuspid annulus intersects the anterior tricuspid leaflet. Peak systolic (Sa), peak early (Ea) and late (Aa) diastolic annular velocities (cm/sec) were calculated for the RV tissue Doppler imaging (TDI). In the apical four-chamber view, the TAPSE value (mm) was obtained by using the M-mode tracing from the point where the tricuspid annulus meets the lateral free wall. Conventional echocardiographic examination, including M-mode and two-dimensional echocardiography were performed in all patients. After localizing the tricuspid regurgitation with Doppler color flow imaging, the peak tricuspid jet flow velocity was calculated using continuous-wave Doppler ultrasound. Afterwards, the pressure gradient between the right atrium and the RV was calculated using the Bernoulli equation [10], and the SPAP was obtained by adding the mean right atrial pressure. The mean right atrial pressure was estimated according to the diameter of the inferior vena cava and respiratory variation, and the pressure change between the RV and right atrium.

33 patients were given dobutamine and the remaining 34 were given levosimendan. Dobutamine infusion was administered at a dose range of 5–15 µg/kg/min. The dose was adjusted according to the patient's heart rate, hemodynamic response, and systolic blood pressure. Levosimendan was administered first as a loading dose of 12–24 µg/kg for 10 min and then as infusion therapy at a dose range of 0.05–0.2 µg/kg/min. Dose titration was performed in patients who tolerated the treatment.

The local ethics committee approved the study protocol. Informed consent was obtained from all patients included in the study.

### *Calculation of the RV Ejection Fraction*

RV volumes were calculated using a formula based on the ellipsoidal shell model,  $V=2/3Pd$ . P, defined as the area, was measured manually through the border scanning method by modifying the apical four-chamber projection and separately for systole and diastole. Septomarginal trabeculae were included in the scanned area. The best RV cavity area was obtained by rotating the transducer in the apical four-chamber projection clockwise 15–20°. D, the diameter in the volume equation, was measured from the parasternal short axis view. After imaging the mitral valve orifice, the transducer was tilted in the upward direction to ensure visualization of the aortic valve cusps. Thus, the RV outflow tract was visualized from this angle as curved around the aorta, and the tricuspid valve was on one side of the aorta and the pulmonic valve on the opposite side. The longest distance between the point where the tricuspid ring intersected the RV lateral wall and the RV outflow tract under the pulmonic valve was taken as the d value of the equation. P, i.e., the RV area, and d, i.e., the longest diameter of the RV, were measured separately for systole and diastole, and the RV ejection fraction was calculated from the difference in diastolic and systolic volumes [9].

### *Statistical Analysis*

Statistical analyses of the collected research data were performed with the SPSS 24 software package (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Version 24.0, IBM Corp., Armonk, NY, U.S.A., 2016). The distribution of patients' gender and medications were expressed as frequencies, whereas the patients' age, weight, body mass index (BMI), echocardiographic measurements, and laboratory test results were expressed as mean±standard deviation (SD).

Paired t-tests and Pearson's chi-squared tests were used to compare the levosimendan and dobutamine groups in terms of demographic characteristics, echocardiographic measurements, laboratory test results, and medication histories. Paired t-tests were used to evaluate pre-treatment and post-

**Table 1.** Demographic characteristics of the patients and pre-treatment medications, laboratory values, and echocardiographic measurements

Demographic and clinical characteristics	Levo-simendan Group (n=34)	Dobu-tamine Group (n=33)	p value
Gender (M/F)	18/16	20/13	0.527
Age (yrs)	66.9±6.3	67.1±11.7	0.917
Weight (kg)	67.5±11.5	66.5±12.1	0.490
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.9±4.7	24.5±4.2	0.750
FC	3.8±0.3	3.7±0.5	0.352
Echocardiographic measurements			
LVEF (%)	24.3±5.5	23.9±5.1	0.751
RVEF (%)	30.6±4.4	30.7±5.4	0.890
TAPSE (mm)	10.30±1.54	10.49±2.01	0.665
SPAP (mmHg)	52.59±8.12	52.73±9.11	0.948
RV TDI			
Sa (cm/s)	8.5±1.9	9.2±2.7	0.191
Ea (cm/s)	8.1±1.1	8.2±1.7	0.884
Aa (cm/s)	11.7±2.0	11.3±2.3	0.458
Ea/Aa	0.70±0.1	0.75±0.23	0.347
Laboratory data			
Urea (mg/dl)	54.5±18	53.6±18	0.839
Creatinin (mg/dl)	1.07±0.3	1.07±0.2	0.894
Sodium (mmol/L)	135.4±4.8	134.4±4.3	0.378
Potassium (mmol/L)	4.5±0.6	4.3±0.8	0.344
Calcium (mmol/L)	8.5±0.7	8.6±0.4	0.615
Hematocrit (%)	37.9±4.9	37.1±4.3	0.473
Hemoglobin	12.8±1.5	12.7±1.3	0.749
White blood cell count	7.3±2.0	8.3±2.7	0.087
Platelet count	257.6±86.5	263.5±123	0.820
NT-pro BNP (ng/ml)	16.3±10.1	16.7±10.1	0.938
High-density lipoprotein (mg/dl)	31.1±13	31.5±9.9	0.897
Low density lipoprotein (mg/dl)	98.6±43.7	95.0±32.6	0.703
Total cholesterol (mg/dl)	156.3±48.2	151.9±48.4	0.768
Triglycerides (mg/dl)	121.6±41.6	107.7±36.2	0.258
Medications			
Asa	31	29	0.659
Ace	31	29	0.659
Beta	19	25	0.087
Statin	14	18	0.273
Aldactone	16	14	0.703
Digoxin	30	21	0.068
Furosemide	12	7	0.201
Thiazide	24	26	0.441

Data are numbers or mean±SD. BMI, body mass index; RVEF, right ventricular ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; SPAP, pulmonary artery systolic pressure; FC, functional capacity; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; RV TDI, right ventricular tissue Doppler imaging; Sa, tricuspid annular peak systolic; Ea, tricuspid annular early diastolic velocity; Aa, tricuspid annular late diastolic velocity.

treatment differences ( $\Delta$ s) between the levosimendan and dobutamine groups for RVEF, LVEF, SPAP, Sa, Aa, Ee, NT-pro BNP, TAPSE, Ee/Aa ratio, and FC parameters. In addition, correlation analysis was performed to investigate the relationship between the changes in  $\Delta$ RVEF and other variables. Probability (p) values of <0.05 were deemed to indicate statistical significance.

## Results

Of the initial 81 patients, five had renal dysfunction, and three had atrial fibrillation. These patients were excluded from the study. Additionally, three patients were excluded because their echocardiographic imaging results were inconclusive, and another three patients were excluded because they developed hypotension during treatment. The remaining 67 patients were randomized into two groups of 34 patients (levosimendan group) and 33 patients (dobutamine group).

### Baseline characteristics between the two groups

As can be seen in Table 1, there was no significant differences between the levosimendan and dobutamine groups in terms of pre-treatment epidemiological data, laboratory results, and echocardiographic measurements (p>0.05 for all variables).

### The changes in the RV function detected by echocardiography

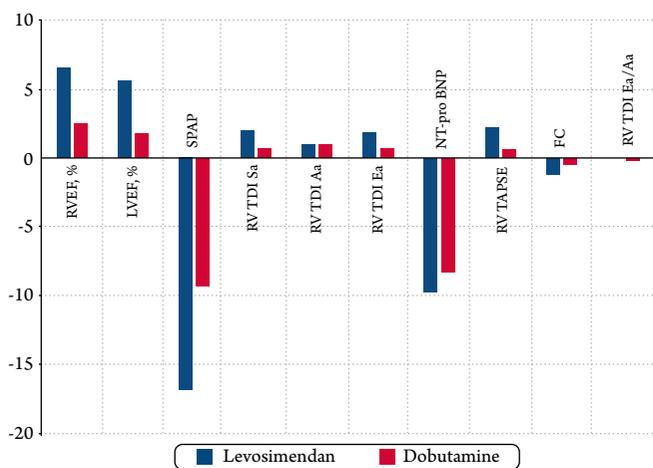
The comparison of pre- and post-treatment RVEF values of the levosimendan (30.6±4.4 vs. 37.0±5.2, p<0.001) and dobutamine (30.7±5.4 vs. 33.2±6.2, p=0.004) groups revealed significant increases in the RVEF values of both groups (Table 2). The LVEF values significantly improved in the levosimendan group (24.3±5.5 vs. 29.9±8.8, p<0.001) after the treatment, but not in the dobutamine group (23.9±5.1 vs. 25.6±5.5, p=0.058). The Sa wave, one of the RV TDI variables, increased in the levosimendan group (8.5±1.9 vs. 10.4±2.3, p<0.0001), but not in the dobutamine group (9.2±2.7 vs. 9.8±2.6, p=0.096). On the other hand, the Ea wave significantly increased in both groups, whereas the Aa wave did not. In addition, the Ea/Aa ratio significantly increased only in the levosimendan group (0.70±0.1 vs. 0.78±0.1, p:0.004), but not in the dobutamine group (0.75±0.2 vs. 0.74±0.2, p:0.782). Post-treatment, in both the levosimendan and dobutamine groups, there was a significant decrease in NT-pro BNP [(16.3±10.1 vs. 6.6±7.5, respectively, p=0.011) and (16.7±10.1 vs. 8.3±6.9, respectively, p<0.0001)] along with a significant improvement in the FC values [(3.7±0.4 vs. 3.2±0.4, respectively, p<0.001) and (3.8±0.4 vs. 2.7±0.6, respectively p<0.001)] (Table 2) The comparative analysis of the levosimendan and dobutamine groups in terms of  $\Delta$ s

**Table 2.** Changes in the echocardiographic measurements, NT-pro BNP, and FC for the levosimendan and dobutamine groups

Variable	Levosimendan Group			Dobutamine Group		
	Pre-treatment	Post-treatment	p value	Pre-treatment	Post-treatment	p value
RVEF (%)	30.6±4.4	37.0±5.2	<0.001	30.7±5.4	33.2±6.2	0.004
LV EF (%)	24.3±5.5	29.9±8.8	<0.001	23.9±5.1	25.6±5.5	0.058
SPAP (mmHg)	52.59±8.12	35.82±7.30	<0.001	52.73±9.11	43.58±9.16	<0.001
Sa (cm/s)	8.5±1.9	10.4±2.3	<0.001	9.2±2.7	9.8±2.6	0.096
Aa (cm/s)	11.7±2.0	12.7±2.2	0.007	11.3±2.3	12.2±2.5	0.008
Ea (cm/s)	8.1±1.1	9.9±2.1	<0.001	8.2±1.69	8.8±2.5	0.045
Ea/Aa	0.70±0.1	0.78±0.1	0.004	0.75±0.2	0.74±0.2	0.782
NT-pro BNP (ng/ml)	16.3±10.1	6.6±7.5	<0.001	16.7±10.1	8.3±6.9	0.011
TAPSE (mm)	10.3±1.5	12.5±2.3	<0.001	10.5±2.0	10.9±2.3	0.077
FC (NYHA)	3.8±0.4	2.7±0.6	<0.001	3.8±0.4	3.2±0.4	<0.001

Data are mean±SD. See Table 1 footnote for abbreviations.

**Figure 1.** Comparison of the effects of levosimendan and dobutamine on echocardiographic parameters, hormonal level and functional capacity



between the pre-treatment and post-treatment RVEF, LVEF, SPAP, Sa, Aa, Ea, Ea/Aa, NT-pro BNP, TAPSE, and FC values revealed that the recovery in the levosimendan group was more prominent in all categories except for NT-pro BNP and the RV Aa wave (Table 3). The effect of the treatment on echocardiographic variables, NT-pro BNP concentrations, and the percent change in FC values was more prominent in the levosimendan group (Figure 1).

Correlation analysis was employed to investigate the relationships between  $\Delta$ RVEF and  $\Delta$ LVEF,  $\Delta$ Sa,  $\Delta$ TAPSE,  $\Delta$ SPAP,  $\Delta$  NYHA functional classification, and RV  $\Delta$ Ea/Aa in the levosimendan group. Consequentially, a weak positive correlation was found between the  $\Delta$ RVEF and  $\Delta$ LVEF ( $r=0.314$ ,  $p=0.01$ ), and a moderate positive correlation was found with  $\Delta$ TAPSE ( $r=0.455$ ,  $p<0.001$ ) and with  $\Delta$ Sa ( $r=0.565$ ,  $p<0.001$ ). The correlation between  $\Delta$ RVEF and  $\Delta$ SPAP was weak and negative, albeit not statistically significant ( $r=-0.151$ ,  $p=0.224$ ). In addition, there was a moderate positive correlation ( $r=0.439$ ,  $p<0.001$ ) between  $\Delta$ RVEF and the degree of heart failure determined

**Table 3.** Comparison of post-treatment – pre-treatment values of echocardiographic measurements, hormone concentrations, and FC values for the levosimendan and dobutamine groups

Variable	Levosimendan Group	Dobutamine Group	p value
RV $\Delta$ EF (%)	6.5±3.7	2.5±1.6	<0.001
LV $\Delta$ EF (%)	5.6±2.7	1.8±0.1	0.006
$\Delta$ SPAP	-16.8±7.0	-9.2±8.7	<0.001
RV $\Delta$ Sa	1.9±1.4	0.6±0.2	0.002
RV $\Delta$ Aa	0.9±1.9	0.9±1.8	0.870
RV $\Delta$ Ea	1.8±1.7	0.6±0.7	0.009
$\Delta$ NT-pro BNP	-9.7±9.6	-8.3±17	0.700
$\Delta$ TAPSE	2.2±1.9	0.5±0.5	<0.001
$\Delta$ FK	-1.2±0.6	-0.5±0.50	<0.001
RV $\Delta$ Ea/Aa	0.08±0.1	-0.01±0.1	0.030

Data are mean±SD.  $\Delta$  = post-treatment – pre-treatment value. See Table 1 footnote for abbreviations.

**Table 4.** Correlation analysis of the  $\Delta$  values of RVEF with LVEF, TAPSE, Sa, E/A, SPAP, FC and various other variables

Variables	Correlation with $\Delta$ RVEF	
	r value	p value
$\Delta$ LVEF	0.314	0.01
$\Delta$ TAPSE	0.455	<0.001
$\Delta$ Sa	0.56	<0.001
$\Delta$ SPAP	-0.151	0.224
$\Delta$ RV Ea/Aa	0.718	<0.001
NYHA functional classification	0.439	<0.001

See Table 1 footnote for abbreviations.

in accordance with the NYHA functional classification, and there was a highly significant, positive correlation between the  $\Delta$ RVEF and RV  $\Delta$  Ea/Aa ( $r=0.718$ ,  $p<0.001$ ).

## Discussion

RV systolic and diastolic function are important indicators for mortality and for nonfatal cardiac events in

patients with advanced heart failure [7, 8]. Many studies have shown good correlations between RVEF values, determined using the “ellipsoidal shell model”, which is an easily applicable method that involves simple mathematical operations, and RVEF values determined using magnetic resonance imaging (MRI) [10]. In addition, the ellipsoidal shell model is easy to use for calculating RVEF when used by echocardiographers that are experienced in two-dimensional echocardiography. Moreover, in terms of accuracy, the ellipsoidal shell model provides results that are comparable to the values measured by three-dimensional echocardiography [11, 12].

The findings of this study suggest that the ellipsoidal shell model can be used to measure RVEF in hospitals where the use of cardiac MRI is not common, such as the institution where this study was conducted. In this study, the effects of levosimendan and dobutamine treatments on the RVEF and the LVEF, RV tissue Doppler variables, NT-pro BNP concentrations, SPAP values, and FC values were compared. Significant improvements were observed in the LVEF, Sa wave, Ea wave, TAPSE values, and Ea/Aa ratios in the levosimendan group. In addition, statistically significant improvements were observed in the NT-pro BNP, SPAP and FC values in both groups. These findings are consistent with the findings reported by Duygu et al. [13]. In the current study, the increase in RVEF was greater in the levosimendan group. This finding can be partially explained by the positive effect of levosimendan on the LVEF [14, 15]. The mechanical effect of levosimendan on the RV and on pulmonary vascular resistance, which is decreased due to the vasodilator effect of levosimendan on the pulmonary bed, might have contributed to the greater improvement in RVEF in the levosimendan group compared to the dobutamine group [16]. It has also been demonstrated in animal studies that levosimendan directly increases RV contractility [17]. In their controlled studies that included levosimendan and placebo groups, Kaşıkçıoğlu et al. [7] and Parissis et al. [8] demonstrated positive effects of levosimendan on RV systolic and diastolic function. In the current study, dobutamine was used instead of a placebo. Consistent with the results of the above mentioned studies, positive effects of levosimendan on RV systolic function were demonstrated. In addition, RVEF, obtained using the ellipsoidal shell model, was moderately correlated with the Sa wave and TAPSE values, which are indicators of RV systolic function. This finding may further support the use of the ellipsoidal shell model for measuring RVEF. The decrease recorded in SPAP is noteworthy, since it favors the use of levosimendan. It is known that dobutamine treatment improves RV-pulmonary artery coupling by decreasing pulmonary vascular resistance and

by increasing RV contractility [18]. On the other hand, the fact that levosimendan improves SPAP more than dobutamine may be attributed to the vasodilation effect that levosimendan exerts on the pulmonary vascular bed and the improvement it provides in LV systolic function [19]. The positive effect of levosimendan on RV systolic function detected in this study was observed also on RV diastolic function. The increase in the Ee/Aa ratio, which was measured from the tricuspid annulus and is thought to be independent of preload, was also found to be more significant in patients receiving levosimendan compared to that in patients receiving dobutamine. Although many studies have examined the effects of levosimendan and dobutamine on LV diastolic function, studies on their effects on RV diastolic function are sparse [20]. The findings of this study indicated that levosimendan provided greater improvement in RV diastolic function than did dobutamine. This finding may be attributed to the improvement levosimendan provides in RV systolic function and LV filling pressures as well as to the effective utilization of intracellular calcium during diastole.

#### **Limitations of the Study**

The study’s single-center design is one of its major limitations. Secondly, the sample size was small. Thirdly, the quality of the echocardiography images of some patients included in the study was substandard. Lastly, Swan-Ganz catheterization could have been performed to have better understood the hemodynamic effects of both levosimendan and dobutamine. In that way, directly measured hemodynamic data such as pulmonary vascular resistance index, pulmonary capillary wedge pressure, and cardiac index could have been compared with data obtained by echocardiography.

#### **Conclusion**

The findings of this study indicated that levosimendan provided more improvement of RV systolic and diastolic function in ADHF patients with biventricular heart failure and in need of inotropic therapy support than did dobutamine. In addition, a significant relationship was found between RVEF, which was measured using the ellipsoidal shell model, and the Sa and TAPSE values. Thus, RVEF measurements based on the ellipsoidal shell model can be considered feasible and reliable for use in health institutions where cardiac MRI is not widely available, provided that the analysis is performed by experienced echocardiographers.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 27/04/2022**

REFERENCES

- Guerrero-Orriach JL, Ramirez Fernandez A., Iglesias P., Galan M., Melero Jm., Florez A. et al. Preoperative Levosimendan. A New Way for Organoprotection. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(34):5476–83. DOI: 10.2174/1381612820666140325121452
- Chang H-Yu, Wang Ch-Ch, Wu Ye-W, Chu P-H, Wu Ch-Ch, Hsu Ch H et al. One-Year Outcomes of Acute Decompensated Systolic Heart Failure in Taiwan: Lessons from TSOC-HFrEF Registry. *Acta Cardiologica Sinica*. 2017;33(2):127–38. DOI: 10.6515/ACS20170202A
- Guerrero-Orriach JL, Ariza-Villanueva D, Florez-Vela A, Garrido-Sánchez L, Moreno-Cortés MI, Galán-Ortega M et al. Cardiac, renal, and neurological benefits of preoperative levosimendan administration in patients with right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: evaluation with two biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and neuronal enolase. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016;12:623–30. DOI: 10.2147/TCRM.S102772
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation*. 2010;122(2):156–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(5):343–9. DOI: 10.7326/0003-4819-115-5-343
- Perrone SV, Kaplinsky EJ. Calcium sensitizer agents: A new class of inotropic agents in the treatment of decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2005;103(3):248–55. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.12.012
- Kasikcioglu HA, Uyarel H, Tartan Z, Kasikcioglu E, Ozturk R, Cam N. Do calcium sensitizers affect right ventricular functions in patients with chronic heart failure? *International Journal of Cardiology*. 2007;118(2):246–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.06.054
- Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(11):1489–92. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.052
- Kovalova S, Necas J, Cerbak R, Malik P, Vespalec J. Echocardiographic volumetry of the right ventricle. *European Journal of Echocardiography*. 2005;6(1):15–23. DOI: 10.1016/j.euje.2004.04.009
- Denslow S. An Ellipsoidal Shell Model for Volume Estimation of the Right Ventricle from Magnetic Resonance Images. *Academic Radiology*. 1994;1(4):345–51. DOI: 10.1016/S1076-6332(12)80006-7
- Jiang L, Handschumacher MD, Hibberd MG, Siu SC, King ME, Weyman AE et al. Three-dimensional Echocardiographic Reconstruction of Right Ventricular Volume: In Vitro Comparison With Two-Dimensional Methods. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1994;7(2):150–8. DOI: 10.1016/S0894-7317(14)80120-X
- Vogel M, Gutberlet M, Dittrich S, Hosten N, Lange PE. Comparison of transthoracic three dimensional echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular volume and mass. *Heart*. 1997;78(2):127–30. DOI: 10.1136/hrt.78.2.127
- Duygu H, Ozerkan F, Zoghi M, Nalbantgil S, Yildiz A, Akilli A et al. Effect of levosimendan on right ventricular systolic and diastolic functions in patients with ischaemic heart failure. *International Journal of Clinical Practice*. 2008;62(2):228–33. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01510.x
- Parissis JT, Panou F, Farmakis D, Adamopoulos S, Filippatos G, Paraskevaidis I et al. Effects of Levosimendan on Markers of Left Ventricular Diastolic Function and Neurohormonal Activation in Patients With Advanced Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96(3):423–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.092
- Tachibana H, Cheng H-J, Ukai T, Igawa A, Zhang Z-S, Little WC et al. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288(2):H914–22. DOI: 10.1152/ajpheart.00465.2004
- Ukkonen H. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;68(5):522–31. DOI: 10.1067/mcp.2000.110972
- Leather HA, Ver Eycken K, Segers P, Herijgers P, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs. *Critical Care Medicine*. 2003;31(9):2339–43. DOI: 10.1097/01.CCM.0000084844.95073.C0
- Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, Fesler P, Hubloue I, Ewalenko P et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Critical Care Medicine*. 2004;32(4):1035–40. DOI: 10.1097/01.CCM.0000120052.77953.07
- Wang Y-B, Hao G-Z, Jiang Y-F, Fu X-H, Fan W-Z, Miao Q et al. Effects of Levosimendan on Right Ventricular Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Acta Cardiologica Sinica*. 2019;35(6):585–91. DOI: 10.6515/ACS.201911\_35(6).20190327A
- Dernellis J, Panaretou M. Effects of Levosimendan on Restrictive Left Ventricular Filling in Severe Heart Failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest*. 2005;128(4):2633–9. DOI: 10.1378/chest.128.4.2633

Özge Özden<sup>1</sup>, Serkan Ünlü<sup>2</sup>, Doğu İsmail Kılıç<sup>3</sup>, Sara Abu Sherif<sup>4</sup>, Selçuk Opan<sup>5</sup>, Hatice S. Kemal<sup>6</sup>, Emre Özmen<sup>7</sup>, Haşim Tüner<sup>1</sup>, Gülsüm Bingöl<sup>1</sup>, Ahmet Barutçu<sup>8</sup>, Muharrem Nasıfov<sup>1</sup>, Selim Bakan<sup>1</sup>, Ömer Göktekin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Memorial Bahcelievler Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup> Gazi University Faculty of medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Pamukkale University Hospital, Department of Cardiology, Denizli, Turkey

<sup>4</sup> Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>5</sup> Sanliurfa Egitim ve Arastirma Hastanesi, Department of Cardiology, Urfa, Turkey

<sup>6</sup> Near East Univesity Hospital, Department of Cardiology, Nicosia, N. Cyprus

<sup>7</sup> Siirt Egitim ve Arastirma Hastanesi, Department of Cardiology, Siirt, Turkey

<sup>8</sup> Canakkale Onsekiz Mart University, Department of Cardiology, Canakkale, Turkey

## THE ASSOCIATION BETWEEN CARDIAC MR FEATURE TRACKING STRAIN AND MYOCARDIAL LATE GADOLINIUM ENHANCEMENT IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

<i>Aim</i>	Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a relatively common, heritable cardiomyopathy, and cardiac magnetic resonance (CMR) studies have been performed previously to evaluate different aspects of the disease. However, a comprehensive study, including all four cardiac chambers and analysis of left atrial (LA) function, is missing in the literature. The aim of this retrospective study was to analyze CMR-feature tracking (CMR-FT) strain parameters and atrial function of HCM patients and to investigate the association of these parameters with the amount of myocardial late gadolinium enhancement (LGE).
<i>Material and Methods</i>	In this retrospective, cross-sectional study, we analyzed the CMR images (CMRI) of 58 consecutive patients, who from February 2020 to September 2022 were diagnosed with HCM at our tertiary cardiovascular center. Patients who were younger than 18 yrs or who had moderate or severe valvular heart disease, significant coronary artery disease, previous myocardial infarction, suboptimal image quality, or with contraindication to CMR were excluded. CMRI was performed at 1.5 T with a scanner, and all scans were assessed by an experienced cardiologist and then re-assessed by an experienced radiologist. SSFP 2-, 3- and 4-chamber, short axis views were obtained and left ventricular (LV) end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF), and mass were measured. LGE images were obtained using a PSIR sequence. Native T1 and T2 mapping and post-contrast T1 map sequences were performed and each patient's myocardial extracellular volume (ECV) was calculated. LA volume index (LAVI), LA ejection fraction (LAEF), LA coupling index (LACI) were calculated. The complete CMR analysis of each patient was performed with CVI 42 software (Circle CVi, Calgary, Canada), off-line.
<i>Results</i>	The patients were divided into two groups, HCM with LGE (n=37, 64%) and HCM without LGE (n=21, 36%). The average patient age in the HCM patients with LGE was 50.8±14 yrs and 47±12.9 yrs in the HCM patients without LGE. Maximum LV wall thickness and basal antero-septum thickness were significantly higher in the HCM with LGE group compared to the HCM without LGE group (14.8±3.5 mm vs 20.3±6.5 mm (p<0.001), 14.2±3.2 mm vs 17.3±6.1 mm (p=0.015), respectively). LGE was 21.9±31.7 g and 15.7±13.4% in the HCM with LGE group. LA area (22.2±6.1 vs 28.8±11.2 cm <sup>2</sup> ; p=0.015) and LAVI (28.9±10.2 vs 45.6±23.1; p=0.004) were significantly higher in the HCM with LGE group. LACI was doubled in the HCM with LGE group (0.2±0.1 vs 0.4±0.2; p<0.001). LA strain (30.4±13.2 vs 21.3±16.2; p=0.04) and LV strain (15.2±3 vs 12.2±4.5; p=0.012) were significantly decreased in the HCM with LGE group.
<i>Conclusion</i>	This study sheds light on the CMR-FT differences between HCM with and without LGE. We found a greater burden of LA volume but significantly lower LA and LV strain in the LGE patients. These findings highlight further the LA and LV remodeling in HCM. Impaired LA function appears to have physiological significance, being associated with greater LGE. While our CMR-FT findings support the progressive nature of HCM, beginning with sarcomere dysfunction to eventual fibrosis, further studies are needed to validate these results in larger cohorts and to evaluate their clinical relevance.
<i>Keywords</i>	Cardiac MR imaging; hypertrophic cardiomyopathy; left atrium; late gadolinium enhancement
<i>For citations</i>	Özge Özden, Serkan Ünlü, Doğu İsmail Kılıç, Sara Abu Sherif, Selçuk Opan, Hatice S. Kemal et al. The association between cardiac mr feature tracking strain and myocardial late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(2):52–58. [Russian: Озге Озден, Серкан Унлю, Догу Исмаил Кылыч, Сара Абу Шериф, Сельчук Опан, Хатидже С. Кемаль

и др. Связь между деформацией миокарда по данным МРТ сердца (MR feature-tracking) и поздним контрастным усилением у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиология. 2023;63(2):52–58].

Corresponding author: Özge Özden. E-mail: ozgeozdenctf@hotmail.com

## Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a relatively common, heritable cardiomyopathy with a prevalence of 1:200–1:500 [1]. HCM has a complex phenotypic and genetic expression and is characterized by left ventricular (LV) hypertrophy in the absence of loading conditions [1, 2]. Myocardial fibrosis in HCM results in arrhythmias and even sudden cardiac death [3], and HCM consists of interstitial and replacement subtypes [4, 5].

Recently, cardiac magnetic resonance (CMR) feature-tracking (CMR-FT) imaging, i.e., quantifying myocardial deformation by utilization of standard CINE sequences without a need for tagged images [6, 7], has emerged as a novel method for the diagnostic and prognostic evaluation of a wide range of cardiac diseases. Several studies have shown that evaluation of LV myocardial strain with CMR-FT is a sensitive predictor of preclinical LV dysfunction [8, 9]. The role of right ventricle (RV) strain in HCM has also been investigated, yet data on RV deformation assessed by CMR-FT in adult HCM are very limited [10].

In addition to quantifying systolic ventricular function, CMR-FT has been utilized for analyzing global, longitudinal left atrial (LA) strain and strain rate. A significant correlation between impaired LA function and replacement and diffuse myocardial fibrosis has been shown in previous studies with late gadolinium enhancement (LGE) [11]. However, a comprehensive study including all four cardiac chambers and LA function analysis is absent in the literature. Thus, the purpose of this retrospective study was to analyze CMR-FT strain parameters and atrial function of HCM patients and to investigate the association of these parameters with the amount of LV LGE.

## Material and Methods

In this retrospective, cross-sectional study, we analyzed the cardiac magnetic resonance images (CMRI) of 58 consecutive patients who were diagnosed with HCM from February 2020 to September 2022 at our tertiary cardiovascular center. The study protocol was approved by the local ethics committee. We excluded patients who were younger than 18 yrs, or had moderate or severe valvular heart diseases, significant coronary artery disease, or previous myocardial infarction. Also, excluded were patients with suboptimal image quality resulting in unreliable LGE assessment. Patients with CMR-associated contraindications (pacemaker, ICD, claustrophobia, GFR < 35 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) were also excluded.

## Cardiac Magnetic Resonance assessment

CMRI was performed with a 1.5 T scanner (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). All CMR scans were assessed by an experienced cardiologist and re-assessed by an experienced radiologist. Steady-state free-precession (SSFP) 2-, 3-, and 4-chamber, short axis views were obtained, and end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF), and LV mass were measured by the analysis of short axis cine images. LGE images were obtained using a phase-sensitive inversion recovery (PSIR) sequence. We included native T1 and T2 mapping and postcontrast T1 map sequences as well, and we calculated each patient's LV myocardial extracellular volume (ECV). The CMR analysis of each patient was performed off-line with CVI 42 software (Circle CVi, Calgary Canada).

## Feature-tracking cardiac magnetic resonance

LV, LA, and RA average longitudinal strain analysis was performed with an automatic measurement option of the CVI 42 software using four chamber and two chamber CINE images, off-line. The automatic measurements were checked and corrected manually if the borders in the systolic and diastolic phases are not satisfactory. Only the RV strain analysis was not performed automatically. This was performed by manually defining the RV endocardial and epicardial borders. Image contrast was adjusted to provide the highest contrast between blood and endocardium.

## Late gadolinium enhancement

10 min after the intravenous administration of 0.1 mmol/kg of the gadolinium agent, LGE sequences were obtained in a stack of short-axis, four chamber, three chamber, and two chamber projections to cover the whole LV. The normal myocardial inversion time was determined with the scout sequence. The presence and definition of LGE was determined in these images. Papillary muscles were not included in the LV myocardial mass calculation. Subsequently, the enhancement mass, expressed as a percentage and as grams, was quantified with an automatic method by the definition of endocardial and epicardial borders in all stacks and by marking the enhanced myocardium as a reference region of interest to determine the global fibrosis in the entire LV myocardium.

## Assessment of LA volume index (LAVI), LA EF (LAEF), and LA coupling index (LACI)

The LACI was defined by the ratio between the LA end-diastolic volume and the LV end-diastolic volume. The LA

end-diastolic volume was obtained from short axis cine images by defining the endocardial borders of the LA in the end-diastolic phase. The LA end-diastolic volume was calculated automatically, but it was examined after each calculation to check if the endocardial borders were accurately delineated. The volume was corrected manually if necessary. Both LAEF and LAVI were calculated with the same automatic method and examined afterwards. Adjustments were performed manually in case of inaccurate delineation by the automatic program.

### Statistics

Continuous variables are presented as mean±standard deviation (SD), and categorical data are presented as number and percentages or frequencies. Continuous variables were examined by Kolmogorov–Smirnov test to check for normality of distribution, and all passed the test. Student t-tests and Mann Whitney U tests were used to compare parametric and nonparametric continuous variables, respectively. Categorical variables were compared by Chi-square ( $\chi^2$ ) test. Univariate linear regression analysis with conventional clinical variables, i.e., age, and factors with significant correlations were entered in a multiple linear regression model. Possible collinearity was checked by examining tolerance and variance inflation factor. Variables with a tolerance of less than 0.10, a variance inflation factor of 10, and above were withdrawn from the multivariate linear regression model. A two-tailed p-value of <0.05 was considered as statistically significant. All data were analyzed with SPSS v23.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

### Results

The study included 58 patients with HCM diagnosis. The patients were divided into two groups: HCM with LGE (n=37, 64%) and HCM without LGE (n=21, 36%). The average age of the HCM patients with LGE was 50.8±14 yrs and 47±12.9 yrs in HCM patients without LGE. Women comprised 24% (n=9) of the HCM with LGE group and 19% (n=4) of the HCM without LGE group. Complaints, BSA, and BMA of the patients are given in Table 1, and they were similar in both groups.

All the CMR derived measurements were recorded and compared with LGE presence. Maximum LV wall thickness and basal antero-septum thickness were significantly higher in the HCM with LGE group compared to the HCM without LGE group (14.8±3.5 mm vs 20.3±6.5 mm (p<0.001), 14.2±3.2 mm vs 17.3±6.1 mm (p=0.015), respectively). The mean LGE amount was 21.9±31.7 g and 15.7±13.4% in the HCM with LGE group.

Left atrial area (LAA) was 22.2±6.1 vs 28.8±11.2 cm<sup>2</sup> (p=0.015) and LAVI (28.9±10.2 vs 45.6±23.1 ml/m<sup>2</sup> (p=0.004) were significantly higher in the HCM with LGE group compared to the group without LGE. LACI

was doubled in the HCM with LGE group compared to the other group (0.2±0.1 vs 0.4±0.2 (p<0.001). Left atrial strain (30.4±13.2 vs 21.3±16.2%, p=0.04) and LV strain (15.2±3 vs 12.2±4.5%, p=0.012) were significantly decreased in the HCM with LGE group, while RA and RV strain was comparable in both groups (Table 2).

As shown in Table 3, the multivariate linear regression analysis revealed that the LACI, LA strain, T1 map, maximal wall thickness, extracellular volume, LV end-diastolic volume index, LV mass, LVEF were the independent variables associated with the LGE expressed in grams.

### Discussion

In the present study, we investigated whether the CMR-FT assessments of cardiac chambers differed between HCM patients with and without LV LGE. The main findings of this study are: 1) Patients with HCM and LV LGE exhibited higher CMR-derived measures of LA volume (LAVI and LACI), but they had significantly lower LA and LV strain compared to patients without LGE 2) RA and RV ventricular strain patterns were comparable between the groups.

CMR has emerged as an indispensable imaging modality in HCM, with its high spatial resolution and tomographic capability [12]. Moreover, CMR provides clinically relevant tissue characterization. LGE is a highly accurate marker of myocardial fibrosis, and it has been shown to have prognostic implications [13]. Roughly half of HCM patients exhibit LGE with a diverse pattern and location [14]. In the present study, we allocated HCM patients into two groups according to the presence of LGE in the LV myocardium.

LA enlargement is an established marker of disease severity and prognosis in patients with HCM [15, 16]. However, novel methods, such as speckle tracking echocardiography (STE), can provide additional information on LA function

**Table 1. General features of the study population**

	HCM without LGE (n=21)	HCM with LGE (n=37)	P
Female, n (%)	4 (19)	9 (24)	0.751
Complaints			
SOB	18 (86)	23 (62)	0.126
Fatigue	0 (0)	1 (2.7)	
Palpitation feeling	2 (1)	9 (24)	
Chest pain	0 (0)	4 (11)	
Syncope	1 (4.8)	0 (0)	
Age, yrs	47±12.9	50.8±14	0.317
BSA (m <sup>2</sup> )	2±0.2	2±0.2	0.906
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.5±3.5	28.3±4.9	0.896

Data are n (%) or mean±SD. BSA, body surface area; BMI, body mass index; SOB, shortness of breath.

# НЕ-ЛВП ХОЛЕСТЕРИН – МИШЕНЬ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА<sup>1</sup>

**ХС не-ЛВП включает в себя все атерогенные классы липопротеинов<sup>1</sup>**



ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ НЕ-ЛВП ТРЕБУЕТСЯ КОНТРОЛЬ ВСЕХ АТЕРОГЕННЫХ ЧАСТИЦ

## Целевые значения ХС не-ЛВП для пациентов с различным уровнем сердечно-сосудистого риска

Основа SCORE-2

**ХС неЛВП**  
**< 2,6 ммоль/л**  
желателен для лиц  
с высоким риском

**ХС неЛВП**  
**< 2,2 ммоль/л**  
у лиц с очень  
высоким риском

**ХС неЛВП**  
**< 1,8 ммоль/л**  
для лиц с экстремально  
высоким риском

Оценка ХС не-ЛВП не требует  
дополнительных затрат

Формула определения  
не-ЛВП

Не-ЛВП холестерин = ОХ - ЛВП

## ХС не-ЛВП – достоверный индикатор сердечно-сосудистой смертности у пациентов:



с ожирением  
и метаболическим  
синдромом



с ССЗ  
(ИБС, перенесенный  
инфаркт миокарда)



с СД  
2-го типа



с гипертриглице-  
ридемией



с низким  
уровнем ЛНП

1. Langlois, Michel R., et al. «Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM.» Clinical chemistry 64.7 (2018): 1006-1033. 2. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр, 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.

**Table 2.** CMR measurements of ‘HCM with and without LGE’ groups

	HCM without LGE (n=21)	HCM with LGE (n=37)	P
LVEDD (mm)	47±5.1	48.7±6.6	0.312
LVESD (mm)	21±0	22.4±3.7	0.025
Maximum wall thickness (mm)	14.8±3.5	20.3±6.5	<0.001
Anteroseptum basal wall thickness(mm)	14.2±3.2	17.3±6.1	0.015
Inferolateral wall basal thickness(mm)	7.4±1.8	8±2.7	0.329
LVEDVI (ml/m <sup>2</sup> )	70.9±12	74.5±17.1	0.400
LVESVI (ml/m <sup>2</sup> )	26±9.7	27.5±13.8	0.650
LVSVI (ml/m <sup>2</sup> )	44.3±6.8	46.1±8.2	0.400
LV mass index (gr/m <sup>2</sup> )	69.5±17.6	80.3±27.6	0.115
RVEDVI (ml/m <sup>2</sup> )	67.4±13.9	67.2±12.5	0.953
RVESVI (ml/m <sup>2</sup> )	26.8±8.7	25.3±7.5	0.509
LVEF (%)	64.2±8.9	64.1±8.6	0.954
RVEF (%)	62.3±6.1	63.1±7	0.645
LGE (g)	0±0	21.9±31.7	0.003
LGE (%)	0±0	15.7±13.4	<0.001
LAA area (cm <sup>2</sup> )	22.2±6.1	28.8±11.2	0.015
RAA (cm <sup>2</sup> )	19.3±4.7	22±5.8	0.077
MAPSE (mm)	11.8±2.3	10.8±3.4	0.231
TAPSE (mm)	19.5±3.2	20.6±4.5	0.309
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	28.9±10.2	45.6±23.1	0.004
LACI	0.2±0.1	0.4±0.2	<0.001
LA strain (%)	30.4±13.2	21.3±16.2	0.040
LV strain (%)	15.2±3	12.2±4.5	0.012
RA strain (%)	37±13.3	34.4±15.1	0.524
RV strain (%)	25.3±2.8	23.5±5.2	0.162
LAEF (%)	62.3±8	44.1±14.3	<0.001
T1map (msec)	1010.9±53.1	1015.3±119.5	0.889
ECV (%)	23.8±2.6	39.3±61	0.350

Data are mean±SD. ECV, extracellular volume; LAA, left atrial area; LACI, left atrial coupling index; LAEF, left atrial ejection fraction; LA strain, left atrial strain; LAVI, left atrial volume index; LV strain, left ventricle strain; LVEDD, left ventricle end-diastolic diameter; LVESD, left ventricle end-systolic diameter; LVEDVI, left ventricle end-diastolic volume index; LVESVI, left ventricle end-systolic volume index; LVSVI, left ventricle stroke volume index; LV mass index, left ventricle mass index; MAPSE, mitral annular plane systolic excursion; LVEF, left ventricle ejection fraction; RVEF, right ventricle ejection fraction; RAA, right atrial area; RVEDVI, right ventricle end-diastolic volume index; RVESVI, right ventricle end-systolic volume index; RA strain, right atrial strain; RV strain, right ventricular strain; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

**Table 3.** Determinants of LGE expressed in grams as determined by univariate and multivariate linear regression analysis

Variables	Univariate		Multivariate	
	r	p	R2	p
MAPSE (mm)	-0.117	0.279	-	-
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	-0.033	0.836	-	-
Maximum wall thickness (mm)	0.001	0.992	-	-
LV strain (%)	-0.056	0.732	-	-
LVESVI (ml/m <sup>2</sup> )	0.122	0.837	-	-
LAEF (%)	-0.173	0.340	-	-
LVEDD (mm)	0.134	0.321	-	-
LVESD (mm)	0.007	0.935	-	-
Age	-0.194	0.046	0.847	0.006
LV myocardial ECV (%)	0.323	0.015		<0.001
LVEDVI (ml/m <sup>2</sup> )	-0.492	0.189		<0.001
T1 map (msec)	0.477	0.000		<0.001
LV mass index (gr/m <sup>2</sup> )	0.277	0.056		0.002
LVEF (%)	-0.208	0.555		0.001
LA strain (%)	0.301	0.043		0.013
LACI	0.404	0.153		<0.001

ECV, extracellular volume; LAVI, left atrial volume index; LV strain, left ventricle strain; LVESVI, left ventricle end-systolic volume index; LAEF, left atrial ejection fraction; LVEDD, left ventricle end-diastolic diameter; LVESD, left ventricle end-systolic diameter; LVEDVI, left ventricle end-diastolic volume index; LV mass index, left ventricle mass index; LVEF, left ventricle ejection fraction; LA strain, left atrial strain; LACI, left atrial coupling index; MAPSE, mitral annular plane systolic excursion.

beyond diameter assessment. An example of this is the study of Debonnaire et al., in which both LA volume and echocardiography derived LA strain improved AF prediction in patients with normal LA size, although LA diameter, volume, and strain all relate to new-onset atrial fibrillation in HCM patients [17]. Kim et al. evaluated LA function with STE and the LV function with CMR, and they found that HCM patients had increased LAVI, impaired reservoir function, and decreased LA strain compared to the control subjects [18]. That study also suggested that the determinant of LA remodeling and dysfunction was the LV mass index rather than LV myocardial fibrosis, as indicated by LGE [18]. Nevertheless, STE has its limitations, including high interobserver variability and the challenge of tracking the thin-walled LA, particularly in patients with poor acoustic windows [19, 20].

CMR-FT, on the other hand, is the STE equivalent in CMR, and it offers high tracking quality in comparison to echocardiography [19]. Hinojar et al. explored the prognostic role of LA function measured with CMR-FT in HCM patients [21]. These investigators found that longitudinal LA strain was impaired even in patients with normal LA volume. Moreover, impaired global longitudinal strain was associated with higher all-cause mortality and with higher combined endpoints of hospital admission related to heart failure, lethal

ventricular arrhythmias, LAV, or cardiovascular death [21]. Previous studies alluded to LA function changes preceding changes in LA size, perhaps owing to altered myocardial tissue properties [22].

In the current study, we demonstrated that HCM patients with LV myocardial LGE had higher LAVI and LACI, while their LA-strain was significantly reduced. Our findings are corroborated by previous CMR studies showing marked reduction in LA function in those patients in which HCM exhibited the greatest amount of LGE [22]. Fibrotic changes in the ventricular myocardium may predispose it to a decline in LA function, in addition to concomitant primary atrial myopathy. Such findings are clinically important, given the association of LA function with adverse outcomes in HCM, such as new onset AF [15, 17]. While LA strain has been associated with the patients' symptomatic status [23], there is sparse and conflicting data with the relationship of LA strain to LV structure. In patients with HCM, LA strain has been previously related to LV GLS, LV filling pressure, and elastic recoil, whereas those with LV systolic deformation had larger LA strain. However, this was not related to the LGE burden or LV mass [24]. In contrast, our study showed significantly reduced LA strain in those with LGE compared to those with HCM and no LGE. One possible explanation arises from the complex interplay between the LA and LV; when LA contractility is normal, LA relaxation is preserved, leading to lower LA pressure in early systole, increased LA systolic filling, and, thus, higher LA reservoir strain. This explains the direct relation between LA reservoir and indices of LA systolic function observed in this study.

One of the determinants of LA strain is LA afterload. An increase in LV afterload leads to lowering of the LV GLS. At the same time, LA strain is decreased and the worsening obstruction is often accompanied with an increase in LA pressure. Furthermore, LA strain is dependent on LA stiffness, and, given the positive association between LA stiffness and LA pressure, there is a negative association between LA strain and LV filling pressures [24]. In fact, those with LGE, as in our study, had reduced LAEF compared to those with no reduction. This, again, demonstrated poor LA contractility, ejection of blood, and reduced reservoir strain in such patients.

Although HCM is mainly considered a disease of the LV, functional and/or structural alterations might occur in the right heart chambers. RV dysfunction has been shown to predict worse adverse outcomes in several cardiovascular diseases, such as dilated cardiomyopathy [25]. However, while assessment of the right heart with 2D-echocardiography is challenging due to its complex anatomy and high load dependency, CMR-FT could provide a comprehensive high-resolution assessment [26]. Li et al.

enrolled 82 HCM patients and 32 age- and sex-matched healthy controls and assessed RV strain using 3.0 Tesla CMR [27]. They found significantly lower RV global and regional strain in HCM patients compared to controls. Despite their findings of lower global and regional RV strain in HCM patients with RVH compared to those in HCM patients without RVH and in patients with RV-LGE, they found no significant differences in RV strain between HCM patients with LV outflow tract obstruction (LVOTO) and those without LVOTO. These results indicate that CMR-derived strain could detect subclinical RV deformation even prior to the impairment in RVEF [27]. In the current study, we did not enroll a healthy control group. However, we found no differences between HCM patients with or without LGE with respect to RA and RV strain. Our results may indicate that right heart involvement may not be associated with LV fibrosis. Such findings contribute to the growing data on RV involvement in the prognostication and risk stratification of HCM.

### Study limitations

The limitations of this study include its retrospective, single center, cross-sectional analysis design, which might have led to selection bias. As the patients were referred for CMR studies, comparison with detailed echocardiography was not possible. Given the naturally progressive course of HCM, follow up CMR studies would have been useful to examine differences in chamber parameters over time and to support the findings of this study. We have described a small study group, with no control group, and with no LA LGE assessment. Larger studies with adequate follow up to evaluate clinical outcomes and longitudinal disease evolution and with comparisons of multi-modality assessments are needed.

### Conclusion

In conclusion, this study sheds light on the CMR-FT differences between HCM with and without LGE. We found a greater burden of LA volume but significantly lower LA and LV strain in the LGE patients, despite comparable RA and RV strain patterns. These findings further highlight LA and LV remodeling in HCM. The impaired LA function appears to have physiological significance, being associated with a greater extent of LGE. While our CMR-FT findings support the progressive nature of HCM, beginning with sarcomere dysfunction to eventual fibrosis, further studies are needed to validate these results in larger cohorts and to evaluate their clinical relevance.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 13/12/2022**

REFERENCES

1. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):372–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.002
2. Rezaeian N, Hosseini L, Omid N, Khaki M, Najafi H, Kasani K et al. Feature-tracking cardiac magnetic resonance method: a valuable marker of replacement fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Polish Journal of Radiology*. 2022;87(1):263–70. DOI: 10.5114/pjr.2022.116548
3. Bogarapu S, Puchalski MD, Everitt MD, Williams RV, Weng H-Y, Menon SC. Novel Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking (CMR-FT) Analysis for Detection of Myocardial Fibrosis in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pediatric Cardiology*. 2016;37(4):663–73. DOI: 10.1007/s00246-015-1329-8
4. Pennell DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010;121(5):692–705. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811547
5. Reichel N, Gupta D. Hypertrophic Cardiomyopathy: cardiac magnetic resonance imaging changes the paradigm. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(7):567–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.014
6. Balasubramanian S, Harrild DM, Kerur B, Marcus E, del Nido P, Geva T et al. Impact of surgical pulmonary valve replacement on ventricular strain and synchrony in patients with repaired tetralogy of Fallot: a cardiovascular magnetic resonance feature tracking study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1):37. DOI: 10.1186/s12968-018-0460-0
7. Jing L, Wehner GJ, Suever JD, Charnigo RJ, Alhadad S, Stearns E et al. Left and right ventricular dyssynchrony and strains from cardiovascular magnetic resonance feature tracking do not predict deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18(1):49. DOI: 10.1186/s12968-016-0268-8
8. Jafari F, Safaei AM, Hosseini L, Asadian S, Kamangar TM, Zadehbagheri F et al. The role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection and monitoring of cardiotoxicity in patients with breast cancer after treatment: a comprehensive review. *Heart Failure Reviews*. 2021;26(3):679–97. DOI: 10.1007/s10741-020-10028-y
9. Rezaeian N, Mohtasham MA, Khaleel AJ, Parnianfar N, Kasani K, Golshan R. Comparison of global strain values of myocardium in beta-thalassemia major patients with iron load using specific feature tracking in cardiac magnetic resonance imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020;36(7):1343–9. DOI: 10.1007/s10554-020-01835-3
10. Petryka-Mazurkiewicz J, Ziolkowska L, Mazurkiewicz Ł, Kowalczyk-Domagala M, Boruc A, Śpiewak M et al. Right-ventricular mechanics assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in children with hypertrophic cardiomyopathy. *PLOS ONE*. 2021;16(3):e0248725. DOI: 10.1371/journal.pone.0248725
11. Imai M, Ambale Venkatesh B, Samiei S, Donekal S, Habibi M, Armstrong AC et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Association between Left Atrial Function Using Tissue Tracking from Cine MR Imaging and Myocardial Fibrosis. *Radiology*. 2014;273(3):703–13. DOI: 10.1148/radiol.14131971
12. Rowin EJ, Maron MS. The Role of Cardiac MRI in the Diagnosis and Risk Stratification of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arrhythmia and Electrophysiology Review*. 2016;5(3):197–202. DOI: 10.15420/aer.2016.13:3
13. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(8):857–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.060
14. Maron MS. Contrast-Enhanced CMR in HCM: what lies behind the bright light of LGE and why it now matters. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(5):597–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.10.028
15. Yang H, Woo A, Monakier D, Jamorski M, Fedwick K, Wigle ED et al. Enlarged Left Atrial Volume in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Marker for Disease Severity. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(10):1074–82. DOI: 10.1016/j.echo.2005.06.011
16. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(7):960–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.05.013
17. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, Mertens BJ, Atsma DE, Schalijs MJ et al. Left Atrial Size and Function in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(2):e004052. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004052
18. Kim K-J, Choi H-M, Yoon YE, Kim H-L, Lee S-P, Kim H-K et al. Left Atrial Mechanical Function and Global Strain in Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157433. DOI: 10.1371/journal.pone.0157433
19. Cau R, Bassareo P, Suri JS, Pontone G, Saba L. The emerging role of atrial strain assessed by cardiac MRI in different cardiovascular settings: an up-to-date review. *European Radiology*. 2022;32(7):4384–94. DOI: 10.1007/s00330-022-08598-6
20. Buggey J, Hoit BD. Left atrial strain: measurement and clinical application. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33(5):479–85. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000537
21. Hinojar R, Zamorano JL, Fernández-Méndez M, Esteban A, Plaza-Martin M, González-Gómez A et al. Prognostic value of left atrial function by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in hypertrophic cardiomyopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(6):1055–65. DOI: 10.1007/s10554-019-01534-8
22. Farhad H, Seidelmann SB, Vigneault D, Abbasi SA, Yang E, Day SM et al. Left Atrial structure and function in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):107. DOI: 10.1186/s12968-017-0420-0
23. Roşca M, Popescu BA, Beladan CC, Călin A, Muraru D, Popa EC et al. Left Atrial Dysfunction as a Correlate of Heart Failure Symptoms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(10):1090–8. DOI: 10.1016/j.echo.2010.07.016
24. Tayal B, Malahfji M, Buegler JM, Shah DJ, Nagueh SF. Hemodynamic determinants of left atrial strain in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A combined echocardiography and CMR study. *PLOS ONE*. 2021;16(2):e0245934. DOI: 10.1371/journal.pone.0245934
25. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA et al. The Prevalence and Prognostic Significance of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;128(15):1623–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002518
26. Roşca M, Călin A, Beladan CC, Enache R, Mateescu AD, Gurzun M-M et al. Right Ventricular Remodeling, Its Correlates, and Its Clinical Impact in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(11):1329–38. DOI: 10.1016/j.echo.2015.07.015
27. Li X, Shi K, Yang Z, Guo Y, Huang S, Xia C et al. Assessing right ventricular deformation in hypertrophic cardiomyopathy patients with preserved right ventricular ejection fraction: a 3.0-T cardiovascular magnetic resonance study. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1967. DOI: 10.1038/s41598-020-58775-0

Сусеков А. В.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ВЫСОКИХ ДОЗ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА

Назначение высоких доз аторвастатина 80 мг/сут и розувастатина 40 мг/сут входит в стандартный алгоритм лечения больных очень высокого и высокого СС риска. Это позволяет снизить уровень атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) примерно на 50% и уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты проспективных исследований с аторвастатином и розувастатином демонстрируют значительное (на 45–55%) снижение уровня ХС ЛНП и триглицеридов (на 11–50%). Статья посвящена анализу доказательной базы данных по аторвастатину и розувастатину в проспективных исследованиях, обзору ретроспективной базы данных исследования VOYAGER, в том числе подгрупп пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, лиц с гипертриглицеридемией, оценке вариабельности гиполипидемического ответа и анализу снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений при лечении этими статинами. Розувастатин в высшей суточной дозе 40 мг/сут имеет преимущества перед аторвастатином 80 мг/сут по степени снижения уровня ХС ЛНП. Оба статина обладают большой вариабельностью по степени снижения уровня триглицеридов и оказывают минимальное влияние на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. По результатам завершенных исследований розувастатин 40 мг/сут также имеет преимущества перед высокими дозами аторвастатина по переносимости и безопасности.

**Ключевые слова** Аторвастатин; розувастатин; клинические исследования; сравнительная эффективность; холестерин липопротеидов низкой плотности; триглицериды; холестерин липопротеидов высокой плотности

**Для цитирования** Susekov A.V. Lipid-lowering Efficacy and Safety of High Doses of Atorvastatin and Rosuvastatin. *Kardiologiya*. 2023;63(2):59–67. [Russian: Сусеков А.В. Гиполипидемическая эффективность и профиль безопасности высоких доз аторвастатина и розувастатина. *Кардиология*. 2023;63(2):59–67].

**Автор для переписки** Сусеков Андрей Владимирович. E-mail: asus99@mail.ru

Гиперхолестеринемия положительно коррелирует с повышением риска развития атеросклероза и его осложнений [1–4]. Рандомизированные клинические исследования с использованием комбинированной терапии статинами с эзетимибом и ингибиторами проконвертазы PCSK9 позволили добиться дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений на 6–15% [5–8], что нашло отражение в международных рекомендациях [2–4]. Интенсивная терапия ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-Ко-А) редуктазы (статины) является основой в лечении пациентов из группы очень высокого риска развития ССЗ (степень доказательности IA) и по сравнению с лечением обычными дозами этих препаратов позволяет дополнительно снижать этот риск примерно на 16% [9]. К сожалению, несмотря на большую доказательную базу и более чем 30-летний опыт отечественных исследований со статинами, назначение высоких доз статинов в нашей стране не превышает 2–4% и, соответственно, достижение целевых уровней холестерина липопротеидов низ-

кой плотности (ХС ЛНП) по-прежнему не превышает 10–11% [10–13]. Неэффективная терапия не только является основной проблемой, определяющей остаточный риск развития ССЗ, но и служит барьером для развития комбинированной гиполипидемической терапии в Российской Федерации. В этом обзоре литературы будет представлена основная доказательная база для высших суточных доз аторвастатина (80 мг/сут) и розувастатина (40 мг/сут).

### Гиполипидемическая эффективность аторвастатина 80 мг/сут

Из всего класса статинов оригинальный аторвастатин 80 мг/сут – самый изученный препарат [13–21]. В рандомизированных клинических исследованиях высшую суточную дозу аторвастатина принимали более 15 тыс. пациентов, длительность терапии варьировала от 8 нед (CURVES) [13] до 6 лет (SPARCLE) [17]. Объективно оценить эффект терапии аторвастатином 80 мг в отношении уровня липидов в ряде случаев крайне сложно либо из-за отсутствия корректных исходных показателей (TNT, IDEAL) [20, 21], ли-

**Таблица 1. Эффективность аторвастатина 80 мг/сут в снижении уровня ХС ЛНП от исходного в рандомизированных контролируемых исследованиях**

Исследование, число больных в группе А*80	Продолжительность	Среднее изменение уровня, %		
		ХС ЛНП	ТГ	ХС ЛВП
AVERT (n=164) [15]	18 мес	-46 (p<0,05)	-11 (p<0,05)	+8 (н.д.)
MIRACL (n=1538) [16]	16 нед	-41 (p<0,01)	-27,5 (p<0,01)	-0,6 (н.д.)
SPARCL (n=2 365) [17]	6 лет	-53 (p<0,001)	-23 (p<0,001)	+4 (p=0,006)
PROVE-IT (n=2 003) [18]	24 мес	-42 (p<0,001)	Нет данных	+6,5 (p<0,001)
REVERSAL (n=253) [19]	18 мес	-46 (p<0,001)	-20 (p<0,001)	+2,9 (p=0,06)

н.д. – недостаточно. А\* – аторвастатин.

бо из-за небольшого числа пациентов, участвовавших в исследовании с применением этой дозы (CURVES, n=10) [13], либо из-за особенности исследуемой популяции (ASAP, больные с семейной гиперхолестеринемией) [14]. В табл. 1 представлены данные по среднему снижению уровня ХС ЛНП в рандомизированных исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут, в которых было возможно провести сравнительный анализ снижения липидов.

Степень снижения уровня ХС ЛНП в указанных исследованиях варьировала в довольно узком диапазоне от 42% в исследовании PROVE-IT TIMI 22 [18] до 53% в исследовании SPARCL [16]. Часто средняя степень снижения уровня ХС ЛНП в этих проектах была менее 50%. Что касается других параметров липидного обмена, лечение высокой дозой аторвастатина способствует снижению уровня триглицеридов (ТГ) на 11–27%, а влияние такой терапии на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) или недостаточно, или минимально (+6%). Максимальное снижение уровня ТГ в исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут достигало 27% (MIRACL) [16], минимальное – 11% в AVERT [15], максимальное повышение уровня ХС ЛВП составило 6,5% (PROVE-IT) [18].

### Сравнительные исследования высших суточных доз розувастатина и аторвастатина в рамках программы ГАЛАКТИКА

Розувастатин применяется в клинической практике в суточных дозах 5–40 мг/сут. Ряд исследований проекта ГАЛАКТИКА был посвящен сравнению гиполипидемической эффективности розувастатина с другими ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы (аторва-, симва-, права- и ловастатином) [22]. В исследовании STELLAR [23] проводилась оценка влияния возрастающих доз розувастатина, аторвастатина, симва- и права- статинов на липидный состав крови у больных с гиперлипидемией. У 157 пациентов с гиперлипидемией в исследовании STELLAR на фоне терапии розувастатином 40 мг/сут достигнуто среднее

снижение уровня ХС ЛНП на 55%, у больных на фоне приема 80 мг аторвастатина – 51,1% [23]. Целевые уровни ХС ЛНП по рекомендациям NCEP ATP III (<2,6; <3,4 и 4,1 ммоль/л для пациентов с разной степенью риска развития ССЗ) достигли 82–89% в группе розувастатина 10–40 мг, 69–85% в группе аторвастатина 10–80 мг. В максимальной дозе розувастатин имел преимущества перед аторвастатином в снижении уровня ХС ЛНП (55% против 51% соответственно) и в повышении уровня ХС ЛВП (10% против 2% соответственно), но статистически значимых различий между этими двумя препаратами в снижении уровня ТГ (26% против 28% соответственно) не получено. В исследовании URANUS изучалась эффективность розувастатина и аторвастатина у больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [24]. Максимальное снижение уровня ХС ЛНП (метод наименьших квадратов) в группе розувастатина составило 52,3%, в группе титрования дозы аторвастатина – 45,5%, с разницей 6,7% (p<0,0001) [24]. Схожие результаты в пользу розувастатина получены и по снижению уровня общего холестерина с разницей 4% (p<0,0001) [25]. В исследовании METEOR розувастатин в дозе 40 мг/сут использовался в качестве монотерапии по сравнению с плацебо, относительное снижение уровня ХС ЛНП составило 49%.

### Гиполипидемическая эффективность высших суточных доз розувастатина и аторвастатина по данным программы VOYAGER

В прошлом десятилетии опубликовано много новых данных по эффективности, переносимости и безопасности терапии статинами, например, серия мета-анализов исследования VOYAGER [26–35]. Вся популяция исследования VOYAGER составила 32 258 пациентов, из них подгруппа пациентов с очень высоким риском развития ССЗ – 67% [26]. Из них 8 859 – пациенты с СД 2-го типа, у 6 061 (18%) исследуемого была атерогенная дислипидемия и у 15 498 (27,5%) – документированный атероскле-

**Таблица 2. Изменение липидов с повышением доз розувастатина и аторвастатина (адаптировано с изменениями по [26])**

Препарат, дозы	Метод наименьших квадратов, % изменения от исходных значений		
	ХС ЛНП	ХС неЛВП	ТГ
<b>Розувастатин</b>			
5 мг (n=670)	-38,8	-35,4	-15,2
10 мг (n=11 690)	-44,1	-40,2	-18,7
20 мг (n=3 554)	-49,5	-45,1	-20,1
40 мг (n=2 983)	-54,7	-49,9	-21,9
<b>Аторвастатин</b>			
10 мг (n=7 837)	-35,5	-32,8	-16,4
20 мг (n=3 908)	-41,4	-38,2	-18,9
40 мг (n=1 324)	-46,2	-42,6	-20,7
80 мг (n=2 072)	-50,2	-46,6	-25,0

роз различных сосудистых бассейнов. Средние исходные уровни липидов в популяции пациентов исследования VOYAGER были следующими: уровень ХС ЛНП 4,4 ммоль/л (достаточно высокий), ХС ЛВП – 1,25 ммоль/л (достаточно высокий); медиана уровня ТГ – 1,82 ммоль/л (норма) [26]. Практически все публикации исследования VOYAGER были посвящены анализу сравнительной эффективности трех статинов – симвастатина, аторвастатина и розувастатина [26–35]. В одной из первых публикаций изучалось влияние возрастающих доз этих препаратов на уровни липидов [26] (табл. 2). Удвоение доз статинов приводило к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 4–7%. При многовариантном анализе исходные уровни липидов ( $p < 0,0001$ ) и удвоение дозы статина ( $p < 0,0001$ ) были сильными предикторами достижения целевых уровней ХС ЛНП наряду с такими клиническими переменными, как женский пол ( $p < 0,0001$ ) и диагноз СД 2-го типа ( $p < 0,0001$ ) [26]. Диапазон снижения уровня ХС ЛНП (метод наименьших квадратов) для розувастатина в дозе 5–40 мг/сут составил 38–54%, для аторвастатина – 35–50%. В табл. 2 представлены данные по влиянию этих статинов на уровни триглицеридов, максимальное снижение этого показателя было достигнуто при приеме высшей суточной дозы аторвастатина 80 мг.

СД 2-го типа – независимый фактор риска развития атеросклероза и фактор, определяющий переход в статус очень высокого риска развития ССЗ [2–4]. Согласно международным рекомендациям, больным с СД 2-го типа требуется назначение максимально переносимых доз статинов со снижением уровня ХС ЛНП не менее чем на 50% [2, 3]. В публикации исследования VOYAGER 2012 г. изучалось влияние различных статинов на уровни липидов у 8 859 пациентов с СД 2-го типа [28]. На фоне высоких доз статинов

снижение уровня ХС ЛНП было более значительным: 55,5% на фоне розувастатина в дозе 40 мг/сут и 50,4% на фоне приема аторвастатина в дозе 80 мг/сут. Ранее было показано, что влияние статинов на уровни ТГ зависит от их исходных значений (чем выше их уровень, тем больше снижение), и снижение концентрации в крови этого липопротеида на фоне приема статинов не носит дозозависимый характер, если уровень ТГ в норме [36].

В исследовании VOYAGER в подгруппе больных СД при приеме розувастатина в суточных дозах 5, 10, 20 и 40 мг/сут снижение уровня ТГ было весьма умеренным: 14, 19, 21 и 22% соответственно. В группе пациентов, получавших аторвастатин в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут, это снижение составило 16, 19, 20 и 26% соответственно. Аналогично у больных без СД 2-го типа также не найдено дозозависимого снижения уровня ТГ – от 16 до 21% на фоне терапии розувастатином 5–40 мг/сут и 17–24% при лечении аторвастатином 10–80 мг/сут [28]. Представляет интерес анализ эффективности статинов в проекте VOYAGER в подгруппе больных с гипертриглицеридемией ( $n=15\ 800$ ; ТГ  $> 2,0$  ммоль/л) [33]. По исходным характеристикам, средний возраст этих больных составил 59,8 года, 68% мужчин, у 32% пациентов был СД 2-го типа. Средние уровни липидов и липопротеидов у этих больных были следующие: ТГ – 2,8 ммоль/л; ХС ЛНП – 4,4 ммоль/л; ХС ЛВП – 1,1 ммоль/л. В этой подгруппе среднее снижение уровня ХС ЛНП при приеме розувастатина, аторвастатина и симвастатина варьировало от 27 до 55,5% [29]. Снижение уровня ТГ было меньше, чем степень снижения ХС ЛНП, и этот эффект носил дозозависимый характер. Это согласуется с результатами ранее опубликованного анализа E. Stein и соавт. [36]. Снижение уровня ТГ на терапии этими статинами было практически одинаковым: 24–30% (розувастатин 5–40 мг) и 24–31% (аторвастатин 10–80 мг/сут). В подгруппе пациентов с повышенным ТГ было найдено большее снижение уровня ТГ, чем в общей популяции VOYAGER (табл. 2). Важно отметить, что в этом и более ранних анализах популяции VOYAGER [26] не найдено статистической связи между степенью снижения уровня ХС ЛНП и уровнем снижения ТГ. Это значит, что постановка вопроса «какой статин лучше для снижения уровня ТГ» не совсем научно обоснована. Все зависит от особенностей конкретного пациента: исходных уровней ТГ и ХС ЛВП, наличия вторичных причин повышения уровней ТГ, функции щитовидной железы. В рандомизированном исследовании STELLAR максимальное снижение уровня ТГ у больных, получающих розувастатин в до-

зе 40 мг/сут, было 51%, у получающих аторвастатин 80 мг/сут – 48% [23].

В другом анализе популяции VOYAGER (2016) с помощью метода логистической регрессии изучались предикторы достижения целевых уровней ХС ЛНП у пациентов, получавших розувастатин, аторвастатин и симвастатин в разных дозах [31]. В анализах VOYAGER (2010–2018) использовались прежние целевые уровни ХС ЛНП для пациентов из группы высокого (<2,6 ммоль/л) и очень высокого (<1,8 ммоль/л) риска развития ССЗ. По основным выводам этой работы, исходные уровни липидов и выбор наиболее сильного статина были достоверными предикторами достижения целевого уровня ХС ЛНП [31]. В группе лечения розувастатином 10–40 мг/сут 54–86% больных достигли целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л. Достижение целевого уровня <2,6 ммоль/л было зарегистрировано у 43–80% больных, получающих аторвастатин 10–80 мг/сут, и 7–41% больных из группы аторвастатина достигли целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л. Другой вывод этого подгруппового анализа – целевые уровни ХС ЛНП <2,6 ммоль/л на фоне стартовых доз розувастатина и аторвастатина (10 мг) достигались чаще у больных, получавших более сильный статин – розувастатин. Эти различия (в пользу розувастатина) сохранялись при сравнении эффективности 10 мг розувастатина и удвоения дозы аторвастатина (10 → 20 мг/сут) [31].

В 2013 г. вышли Рекомендации АСС/АНА, в которых были выделены 4 приоритетных группы, для которых потенциально было бы оправдано лечение статинами в умеренных и высоких дозах, а именно:

- 1) больные с атеросклеротическими ССЗ;
- 2) лица с очень высоким уровнем ХС ЛНП ( $\geq 4,9$  ммоль/л);
- 3) пациенты с СД 2-го типа;
- 4) пациенты с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ ( $\geq 7,5\%$ ) [37].

С учетом этой классификации данные пациентов из исследования VOYAGER были проанализированы для оценки степени снижения уровня ХС ЛНП на разных дозах симвастатина, аторвастатина и розувастатина [33]. В результате процент снижения уровня ХС ЛНП, рассчитанный по методу наименьших квадратов, был больше у пациентов из группы терапии розувастатином 20 и 40 мг/сут по сравнению с группами пациентов, получавших аторвастатин 40 и 80 мг/сут ( $p < 0,05$ ). Например, в группе атеросклеротических ССЗ доля пациентов с  $\geq 50\%$  снижения уровня ХС ЛНП у пациентов, получающих розувастатин 20 и 40 мг/сут (57 и 71% соответственно), была больше, чем при лечении эквивалентными дозами аторва-

статина [33]. Аналогично максимальный процент пациентов с более чем 50% снижением уровня ХС ЛНП был отмечен в группах, принимающих розувастатин 40 мг/сут (80, 79 и 76% для групп с выраженной гиперхолестеринемией, сахарным диабетом и в первичной профилактике соответственно).

В следующем метаанализе результатов исследования VOYAGER (2017) изучалась возможная связь степени снижения уровня ХС ЛНП с такими показателями, как пол и возраст [34]. Индивидуальные параметры пациентов были выбраны из базы данных исследования VOYAGER в группах терапии разными дозами розувастатина (10–40 мг), аторвастатина (10–80 мг/сут) и симвастатина (10–80 мг/сут) для мужчин моложе 70 лет ( $n=14\,562$ ), старше 70 лет ( $n=3\,335$ ) и женщин моложе 70 лет ( $n=10\,225$ ) и старше 70 лет ( $n=3\,437$ ). Средние исходные уровни ХС ЛНП у мужчин и женщин моложе 70 лет были довольно высокими – 4,27 и 4,5 ммоль/л, соответственно. В группе пожилых пациентов исходные уровни ХС ЛНП были несколько ниже (у мужчин 4,16 ммоль/л и у женщин 4,47 ммоль/л) [34]. Степень снижения ХС ЛНП у женщин была на 2,1% ниже, чем у мужчин, и на 2,7% ниже у пациентов старше 70 лет. Это преимущество сохранялось по всему диапазону доз и для всех статинов. Указанные закономерности были одинаковыми для мужчин и женщин (что касается лучшего эффекта у пожилых) и для каждого пола (эффект лучше у женщин) [34]. Наоборот, у мужчин повышение уровня ХС ЛВП было на 0,5% больше, чем у женщин ( $p=0,001$ ). Аналогично у лиц старше 70 лет, получавших терапию статинами, процент повышения уровня ХС ЛВП был больше (+0,8%;  $p=0,001$ ). Важный дополнительный вывод этого анализа – это то, что вариабельность в снижении уровня ХС ЛНП при приеме статинов не зависела от пола и возраста.

С учетом, что доказательная база для аторвастатина и розувастатина формировалась последовательно (1995–2005 гг. для аторвастатина и 2003–2011 гг. для розувастатина), прямых сравнительных исследований для этих статинов (head-to-head) по «твердым» конечным точкам не проводилось. В связи с этим сравнительная оценка эффективности лечения аторва- и розувастатином по влиянию на сердечно-сосудистую и общую смертность может быть проведена только по математическим моделям. Такое моделирование было проведено у 6735 больных из группы высокого риска развития ССЗ в первичной профилактике, которые принимали статины в рамках исследования VOYAGER [35]. По его результатам, для розувастатина и аторвастатина в высоких дозах абсолютное снижение уровня ХС ЛНП превысило 2 ммоль/л

( $\geq 77$  мг/дл). Самое значительное снижение риска было отмечено по такому показателю, как частота развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В частности, снижение риска при приеме розувастатина 40 мг/сут составило 45%, для аторвастатина 40 мг/сут – 40%. По такому показателю, как снижение риска смерти от ССЗ, оно составило 42% для розувастатина 40 мг/сут и 36% для аторвастатина 40 мг/сут. Меньшие дозы сильных статинов в соответствии с результатами этого анализа были менее эффективными. В частности, у пациентов, получавших розувастатин 20 мг/сут и аторвастатин 40 мг/сут, подсчитанное относительное снижение риска развития ССЗ было практически таким же, как у больных, принимавших максимальную суточную дозу аторвастатина 80 мг. В то же время снижение риска развития ССЗ при лечении розувастатином 20 мг/сут у пациентов из базы данных VOYAGER было таким же, как и при приеме аторвастатина 80 мг/сут [35]. Более того, липидные эффекты высоких доз сильных статинов – розувастатина и аторвастатина – весьма схожи. Большинство пациентов, включенных в исследование VOYAGER, относилось к категории первичной профилактики (без анамнеза инфарктов миокарда, инсультов и острых коронарных синдромов – ОКС), а у этих больных частота развития ССО ниже, чем в популяции больных с очень высоким риском развития ССО (10-летний риск развития ССО  $> 8\%$ ) [4].

### Доказательная база аторвастатина и розувастатина по «твердым» конечным точкам

В начале 2000-х годов оригинальный аторвастатин активно изучался в рандомизированных исследованиях с суррогатными и «твердыми» (клинические исходы) конечными точками [14–21]. Снижение относительного риска развития ССО в исследовании MIRACL (больные с ОКС) составило 16% ( $p=0,048$ ); в PROVE-IT TIMI-22 (больные с ОКС) – 16% ( $p=0,005$ ); в исследовании TNT (хроническая ишемическая болезнь сердца) – 22% ( $p<0,001$ ) [16, 18, 20]. Доказательная база для всех статинов складывалась в различные исторические периоды и закончилась для симвастатина в 2001 г. (HPS) [38], для аторвастатина – в 2006 г. (SPARCL) [17], для розувастатина – в 2008 г. (JUPITER) [39], для питавастатина – в 2018 г. (REAL-CAD) [40]. Положительные результаты исследований аторвастатина с «твердыми» конечными точками послужили основанием для пересмотра международных рекомендаций, в частности, появилась публикация S. Grundy и соавт. [41], в которой впервые целевые уровни ХС ЛНП для больных очень высокого

СС риска были снижены до 1,8 ммоль/л. На самом деле это лишний раз доказывает концепцию «чем меньше уровень ХС ЛНП, тем лучше». Это как раз и зафиксировано в последних Европейских рекомендациях (EAS 2019), в которых целевые уровни для пациентов очень высокого СС риска снижены ( $\leq 1,4$  ммоль/л) [3]. Независимо, каким способом это снижение достигается, что показано в исследованиях менделеевской рандомизации и исследованиями комбинированной терапии [6–8]. Что касается монотерапии статинами, то максимальной ингибирующей активностью в отношении фермента ГМГ-Ко-А редуктазы обладает розувастатин. «Золотым стандартом», определяющим эффективность статинов в снижении уровней ХС ЛНП, является индекс  $IC_{50}$  (концентрация статинов, необходимая для ингибирования 50% активности ГМГ-Ко-А редуктазы в клеточной культуре [42]). Для розувастатина  $IC_{50}$  – 3,5 нмоль/л, питавастатина – 6,8 нмоль/л; аторвастатина – 8,2; [42]. Согласно дизайну, в исследовании JUPITER (оригинальный розувастатин 20 мг/сут по сравнению с плацебо) были включены пациенты без ССЗ в анамнезе, в возрасте старше 50 лет с уровнем ХС ЛНП  $< 3,4$  ммоль/л и повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка – вч-СРБ ( $\geq 2$  мг/л), у которых не было показаний к назначению статинов [39]. В частности, у 8 901 больного в группе розувастатина среднее артериальное давление было 134/80 мм рт. ст., уровень общего ХС – 4,8 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,84 ммоль/л ХС ЛВП – 1,26 ммоль/л, глюкозы – 5,3 ммоль/л, но уровень вч-СРБ был повышен до 4,2 мг/дл [39]. Это исследование продолжалось с 2003 по 2008 г. Исследование было закончено досрочно ввиду явного преимущества в группе больных, получавших розувастатин. По первичной конечной точке расхождение кривых Каплана–Мейера началось уже в первый год, и относительное снижение риска развития ССЗ составило 44% с высокой достоверностью (относительный риск – ОР 0,56; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–0,69;  $p<0,0001$ ) [39]. Именно такое снижение риска было рассчитано с использованием математической модели по базе данных VOYAGER [35].

Оригинальный розувастатин с 2010 г. (после публикации результатов исследования JUPITER) активно использовался при лечении больных из группы очень высокого риска развития ССЗ. В частности, в одной из первых публикаций по базе данных VOYAGER 2010 г. [26] суммарное число пациентов, получавших суточные дозы 20 и 40 мг розувастатина, было больше, чем число таких же больных, получающих аторвастатин 40 и 80 мг/сут (6 537 и 3 306 соответственно). Более того, анализ структуры назначе-

ний этих двух статинов в группах очень высокого риска развития ССЗ в исследовании VOYAGER (2015) показывает, что высокая доза розувастатина назначалась 1 824 пациентам против 749 больных, которым был назначен аторвастатин 80 мг/сут [33].

### Профиль безопасности лечения аторвастатином и розувастатином

В целом все статины относятся к классу препаратов, которые хорошо изучены и характеризуются благоприятным профилем безопасности при длительном применении. Потребовалось более 30 лет для того, чтобы выяснить, что монотерапия статинами очень редко вызывает статин-индуцированный СД 2-го типа [43].

В проспективных исследованиях с терапией высокой дозой аторвастатина 80 мг/сут MIRACL, SPARCL, PROVE-IT, IDEAL частота увеличения отношения аспартатаминотрансфераза (АсАТ)/аланинаминотрансфераза (АлАТ) более чем в 3 раза от верхней границы нормы была, как правило, больше, чем в контрольной группе, и составила 2,5; 2,2; 3,3 и 0,97% соответственно [16–18, 21]. В этих проектах на фоне применения высокой дозы аторвастатина чаще встречалась миалгия – 6% в исследовании SPARCL и 2,2% в исследовании IDEAL. Два (0,1%) случая рабдомиолиза в группе активной терапии было зарегистрировано исследователями в программе SPARCL, в других исследованиях этого серьезного осложнения отмечено не было.

В исследовании METEOR у 700 пациентов, получавших розувастатин 40 мг/сут, переносимость лечения была хорошей. Повышение активности АлАТ отмечено у 10 (1,4%) пациентов, АсАТ – у 7 (1,0%), жалобы на скованность мышц – у 98 (1,1%), повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) – у 18 (2,6%) больных из группы активной терапии розувастатином [25]. В исследовании с «твердыми» конечными точками JUPITER более 8 000 пациентов принимали розувастатин в суточной дозе 20 мг/сут в течение 2,2 года; это лечение переносилось хорошо. В частности, при получении этой дозы розувастатина только 10 (0,1%) из 8 900 пациентов жаловались на миопатию. В ходе указанного исследования у мужчины 90 лет был диагностирован рабдомиолиз, который возник на фоне пневмонии, лихорадки и мышечной травмы. Число больных с повышением активности АлАТ было небольшим и сопоставимым в двух группах (23 – в группе розувастатина и 17 – в группе плацебо) [39].

В исследовании POLARIS сравнивали эффективность и безопасность высоких доз розувастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг/сут у 871 пациента с гиперхолестеринемией [44]. К 26-й неделе лечения было

отмечено преимущество высокой дозы розувастатина 40 мг/сут в снижении уровня ХС ЛНП по сравнению с аторвастатином (на 55,9 и 52,2% соответственно). Лечение обоими статинами переносилось хорошо, самым частым побочным эффектом в двух сравниваемых группах был назофарингит. Вместе с тем в группе приема аторвастатина 80 мг/сут чаще были такие побочные эффекты, как миалгия (3,6 и 3% соответственно) и повышение активности КФК (0,9% и 0 соответственно), а также повышение скорости клубочковой фильтрации к 26-й неделе по сравнению с исходными (3,2 и 2,5% соответственно) [44].

По мнению автора, отдельный интерес для повседневной практики представляет результат сравнительной оценки безопасности генерического аторвастатина 80 мг/сут и оригинального розувастатина [45]. Был проведен ретроспективный анализ данных Heley Veterans Hospital, Тампа, в штате Флорида, США в период с 2012 г. по 2016 г. Средний возраст пациентов составил 68 лет, причем большинство больных пожилого возраста принимали высокие дозы розува- и аторвастатина. В частности, 31% пациентов от 80 до 90 лет принимали адекватные дозы этих двух статинов. При этом общее число побочных реакций у пациентов, принимавших генерический аторвастатин, было достоверно больше, чем у принимавших оригинальный розувастатин (4,6% против 2,91% соответственно). Аналогично число больных с повышением уровня ферментов печени было больше у получавших генерик аторвастатина (3,99% против 1,39% соответственно); кроме того, пациентов с мышечными симптомами в группе аторвастатина было больше, чем в группе розувастатина (1,14% против 0,50% соответственно). Вместе с тем отсутствовали статистически значимые различия по числу больных в этих группах со значительным повышением активности КФК [45].

Таким образом, с учетом выраженных различий между молекулами аторвастатина и розувастатина (липофильность, разные цитохромы для катаболизма), а также совокупности данных по безопасности по проспективным и ретроспективным исследованиям, розувастатин в высоких дозах имеет определенные преимущества перед аторвастатином не только по эффективности, но и по переносимости и по профилю безопасности.

### Заключение

Аторвастатин и розувастатин – два современных статина IV поколения с максимальной активностью в отношении ГМГ-Ко-А редуктазы, хорошо изучены в клинических исследованиях III фазы. В рандомизи-

рованных исследованиях III фазы диапазон снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут варьировал от 42 до 53%, чаще был менее 50%. В серии сравнительных исследований проекта ГАЛАКТИКА средний процент снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности при применении суточной дозы аторвастатина варьировал в узком диапазоне от 45 до 51% (<50%), в то время как при использовании розувастатина 40 мг/сут часто был более 50% (52, 53, 55, 56% и т. д.).

Степень снижения уровня триглицеридов при лечении аторвастатином 80 мг/сут в проспективных исследованиях варьировала от 11 до 27%, при максимальном эффекте 48% в исследовании STELLAR. Аналогично степень снижения уровня этого липида при лечении розувастатином 40 мг/сут также отличалась большой вариабельностью от 20 до 51%.

Таким образом, по совокупности результатов многочисленных проспективных и ретроспективных исследований, розувастатин в высшей суточной дозе

имеет преимущества перед аторвастатином и другими статинами в степени снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности.

Монотерапия статинами в максимально переносимых дозировках является основой для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у пациентов разных категорий с максимальной степенью доказательности IA [2–4]. К сожалению, несмотря на десятилетия клинического использования и стремительного расширения арсенала гиполипидемических средств (эзетимиб, кумабы, инклизигран), в нашей стране по-прежнему статины часто назначаются в начальных дозах на срок 4–6 мес. Давно назрела необходимость повышения средних терапевтических доз статинов в российской повседневной клинической практике. Без такой стратегии добиться прогностически значимого снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений невозможно.

Статья поступила 10.01.2023

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285–350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290(1):140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
4. Vissers 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
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
8. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG et al. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation*. 2021;143(11):1109–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447
9. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(3):438–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.070
10. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., Duplyakov D.V. et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70–8. [Russian: Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
11. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Moseychuk K.A., Martsevich S.Yu. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612–6. [Russian: Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Марцевич С.Ю. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-клинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(6):612–6]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616
12. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253–60. [Russian: Ахмеджанов Н.М., Небиридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в амбулаторной практике (по данным исследования ARGO): часть I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):253–60].

- чева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253-60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260
13. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(5):582-7. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00965-X
  14. Smilde T, van Wissen S, Awollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2001;357(9256):577-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04053-8
  15. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Tittle LM et al. Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in Stable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(2):70-6. DOI: 10.1056/NEJM199907083410202
  16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711
  17. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):549-59. DOI: 10.1056/NEJMoa061894
  18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. (PROVE-IT TIMI 22). *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1495-504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583
  19. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071-80. DOI: 10.1001/jama.291.9.1071
  20. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(14):1425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa050461
  21. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437-45. DOI: 10.1001/jama.294.19.2437
  22. Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction - the Rosuvastatin GALAXY Programme™. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004;5(5):1187-200. DOI: 10.1517/14656566.5.5.1187
  23. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(2):152-60. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00530-7
  24. Berne C, Siewert-Delle A, the URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovascular Diabetology*. 2005;4(1):7. DOI: 10.1186/1475-2840-4-7
  25. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1344-53. DOI: 10.1001/jama.297.12.1344
  26. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of Comparative Efficacy of Increasing Dose of Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin on Lowering Levels of Atherogenic Lipids (from VOYAGER). *The American Journal of Cardiology*. 2010;105(1):69-76. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.651
  27. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *Journal of Lipid Research*. 2010;51(6):1546-53. DOI: 10.1194/jlr.P002816
  28. Karlson BW, Barter PJ, Palmer MK, Lundman P, Nicholls SJ. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: Results from VOYAGER. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012;22(9):697-703. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.03.003
  29. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(9):1444-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.011
  30. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2016;2(4):212-7. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw006
  31. Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ, Karlson BW. Achievement of LDL-C goals depends on baseline LDL-C and choice and dose of statin: An analysis from the VOYAGER database. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013;20(6):1080-7. DOI: 10.1177/2047487313489875
  32. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(7):744-7. DOI: 10.1177/2047487315598710
  33. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? A VOYAGER meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):450-4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.029
  34. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Barter PJ, Lundman P. Effects of age, gender and statin dose on lipid levels: Results from the VOYAGER meta-analysis database. *Atherosclerosis*. 2017;265:54-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.014
  35. Karlson BW, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ, Palmer MK. Modeling Statin-Induced Reductions of Cardiovascular Events in Primary Prevention: A VOYAGER Meta-Analysis. *Cardiology*. 2018;140(1):30-4. DOI: 10.1159/000488311
  36. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of Statins in Hypertriglyceridemia. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(4):66B-69B. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00041-1
  37. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2889-934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
  38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. 2002;360(9326):7-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
  39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events

- in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
40. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018;137(19):1997–2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615
41. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. A Summary of Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(8):1329–30. DOI: 10.1161/01.ATV.0000139012.45265.e0
42. Holdgate GA, Ward WHJ, McTaggart F. Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *Biochemical Society Transactions*. 2003;31(3):528–31. DOI: 10.1042/bst0310528
43. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet*. 2010;375(9716):735–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6
44. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless JPD, Schulte K-L, Schleman M et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: Results of the POLARIS study. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e154–64. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.001
45. Stein B, Ward T, Hale G, Lyver E. Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(5):405–13. DOI: 10.1177/1060028019888487

Римская Е.М., Миронова Н.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

## БЛОКАДА ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА – ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ – СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ОБЩИЕ ЗВЕНЬЯ ЗАМКНУТОЙ ЦЕПИ ПАТОГЕНЕЗА

В обзоре обобщена доступная информация, посвященная эпидемиологии и прогнозу больных с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), морфологическим изменениям миокарда, как приводящим к БЛНПГ, так и являющимся ее следствием, сердечной биомеханике при БЛНПГ, а также возможностям ее коррекции.

<i>Ключевые слова</i>	Блокада левой ножки пучка Гиса; хроническая сердечная недостаточность; дилатационная кардиомиопатия
<i>Для цитирования</i>	Rimskaya E.M., Mironova N.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. Left bundle branch block – dilated cardiomyopathy – heart failure: common links in the closed pathogenetic chain. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(2):68–76. [Russian: Римская Е.М., Миронова Н.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Блокада левой ножки пучка Гиса – дилатационная кардиомиопатия – сердечная недостаточность: общие звенья замкнутой цепи патогенеза. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):68–76].
<i>Автор для переписки</i>	Римская Елена Михайловна. E-mail: eleno4ka_g@mail.ru

Несмотря на то, что блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) была описана на электрокардиограмме более ста лет назад [1], интерес к этому электрокардиографическому феномену за последние годы только возрастает. И если первоначальные исследования были посвящены ее клинической и прогностической роли при остром инфаркте миокарда, то в последние десятилетия БЛНПГ привлекла пристальное внимание исследователей благодаря ее связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Именно БЛНПГ, а точнее возникающая вследствие нее электромеханическая диссинхрония работы камер сердца, является точкой приложения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), метода немедикаментозного лечения ХСН у таких больных посредством имплантации бивентрикулярного электрокардиостимулятора (БВ-ЭКС). Мета-анализ крупных рандомизированных контролируемых исследований COMPANION, MADIT CRT, RAFT и CARE-HF продемонстрировал, что среди пациентов с различными нарушениями внутрисердечной проводимости максимальный эффект от применения СРТ наблюдается у пациентов с БЛНПГ [2]. При этом наибольшего эффекта в плане обратного ремоделирования сердца, а в ряде случаев и нормализации показателей фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), удается достичь у больных ишемической кардиомиопатией [3]. Возможность коррекции электромеханической диссинхронии, обусловленной БЛНПГ, с помощью СРТ, убедительно доказанная целым рядом крупных исследований, а также достигающееся при этом восстановление насосной функции сердца с устранением симптомов ХСН послужили основой для возникновения гипотезы о существовании особой формы кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ [4–7].

Согласно этой гипотезе БЛНПГ принадлежит не только патогенетическая, но и этиологическая роль в развитии систолической дисфункции ЛЖ и кардиомиопатии.

В этиологии БЛНПГ многое остается неизвестным, так как появление этого феномена на ЭКГ в подавляющем большинстве случаев не соответствует каким-либо клиническим проявлениям или сердечно-сосудистым событиям. Среди здоровых молодых лиц БЛНПГ является относительно редким электрокардиографическим феноменом. Частота ее выявления колеблется от 0,1 до 0,8% у бессимптомных взрослых, включая атлетов [8–10]. Однако с возрастом доля лиц с БЛНПГ увеличивается. По данным проспективных популяционных исследований, изменения на ЭКГ, соответствующие БЛНПГ, обнаруживаются у 0,6% лиц старше 40 лет и у 6–17% лиц в возрасте 80 лет и старше [11, 12]. Наличие на стандартной ЭКГ полной БЛНПГ может быть ассоциировано с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, клапанными пороками сердца [8–11, 13]. При этом наиболее тесно БЛНПГ связана с ХСН. Наблюдательными исследованиями второй половины XX века было установлено, что у пациентов с вновь возникшей БЛНПГ при динамическом наблюдении признаки ХСН выявляются гораздо чаще, чем у пациентов без БЛНПГ [5, 12, 14, 15]. В то же время обращает на себя внимание крайне высокая (до 40% случаев) распространенность БЛНПГ среди пациентов с установленным диагнозом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [16, 17]. Морфологические данные, полученные при аутопсии пациентов, страдавших ДКМП, свидетельствуют о тесной взаимосвязи между шириной комплекса QRS, степенью дилатации левого желудочка и тяжестью клинических проявлений ХСН [18, 19]. Эти данные подтверждаются результатами недавне-

го регистрового когортного исследования, продемонстрировавшего, что ширина комплекса QRS при БЛНПГ напрямую коррелирует с риском возникновения ХСН [20]. Кроме того, значительное расширение комплекса QRS на ЭКГ является независимым фактором риска сердечной смерти и предиктором возникновения показаний к трансплантации сердца [19, 21]. Работы по прямой оценке центральной и периферической гемодинамики свидетельствуют о том, появление даже преходящей БЛНПГ приводит к внезапному резкому снижению артериального давления (рис. 1), отсроченному началу и завершению фазы изгнания, укорочению диастолы, нарастанию частоты сердечного ритма, снижению ударного объема вплоть до развития отека легких [22–27]. Таким образом, идея о том, что сама по себе БЛНПГ может быть причиной снижения ФВ ЛЖ и развития или усугубления уже имеющейся ХСН, имеет патофизиологические подтверждения.

Один из примеров доказанного развития ХСН у пациентов с документированной БЛНПГ и исходно нормальной ФВ ЛЖ приведен в работе Vaillant С. и соавт. [6]. В ходе этого исследования среди пациентов с максимальным ответом на СРТ были обнаружены 6 пациентов, судьбу которых удалось проследить ретроспективно в ходе динамических наблюдений. Со временем у всех этих пациентов развилась ДКМП без какой-либо иной очевидной причины. При этом время от момента появления на ЭКГ БЛНПГ до значительного снижения ФВ ЛЖ и появления признаков сердечной недостаточности (СН) составило в среднем 11,6 лет. Применение СРТ этим пациентам привело к полному восстановлению сократительной функции ЛЖ [6]. По результатам более позднего динамического наблюдения, выполненного Sharma S. и соавт., было установлено, что кардиомиопатия с течением времени развивается у 17% пациентов с БЛНПГ и изначально сохранной ФВ ЛЖ [28]. Еще в одном ретроспективном исследовании прогноз 94 пациентов с БЛНПГ, сохранной ФВ ЛЖ и отсутствием значимых сердечных заболеваний сопоставили с прогнозом таких же пациентов, но с нормальным, «узким» комплексом QRS. Вероятность развития систолической дисфункции ЛЖ со снижением ФВ до величины 45% была в 3,78 раза больше у пациентов с БЛНПГ в сравнении с теми, у кого на ЭКГ регистрировались «узкие» комплексы QRS. При общем времени наблюдения за пациентами, составившем 10 лет, медиана до развития систолической дисфункции ЛЖ соответствовала 3,86 годам [29]. Более того, вероятность возникновения развернутой клинической картины ДКМП увеличилась в 4,14 раза при исключении из анализа пациентов, перенесших за время наблюдения инфаркт миокарда, и в 4,67 раза при включении в статистический анализ только пациентов с БЛНПГ, соответствующей «жестким»

электрокардиографическим критериям, предложенным в 2011 г. Strauss D. G. [30]. Согласно этим критериям диагноз БЛНПГ может быть установлен при расширении комплекса QRS до 130 мс у женщин и до 140 мс у мужчин при обязательном расщеплении зубца R с формированием двух пиков или зазубрин в одном из отведений: I, aVL, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, and V<sub>6</sub>. Сформулированные Strauss D. G. и соавт. требования к морфологии и длительности желудочкового комплекса более точно отражают изменение последовательности активации различных отделов миокарда ЛЖ, соответствующие БЛНПГ, что подтверждают данные электроанатомического картирования [30, 31]. Необходимо отметить, что критерии Strauss D. G. являются всего лишь одними из применяемых для диагностики БЛНПГ ЭКГ-критериев наравне с критериями Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, а также критериев, использовавшихся в крупных многоцентровых исследованиях MIRACLE, CARE-HE, MADIT-CRT, REVERSE, RAFT и их субанализах [3, 32–35]. Многообразие существующих диагностических критериев делает определение БЛНПГ непростой задачей и создает предпосылки для разночтений в результатах исследований. Однако при оценке прогностической роли различных критериев в достижении обратного ремоделирования при СРТ наилучшее сочетание чувствительности и специфичности продемонстрировали именно ЭКГ-критерии, предложенные Strauss D. G. и соавт. [36–38].

Высокая степень коморбидности больных с БЛНПГ может вносить дополнительный вклад в развитие систолической дисфункции. Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют, что в ряду известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний прослеживается ассоциация БЛНПГ с артериальной гипертонией [15]. Прогрессирующее поражение ЛЖ при этом заболевании приводит к увеличению миокардиальной жесткости и повышению диастолического давления. Это, в свою очередь, приводит к увеличению давления наполнения ЛЖ, нарушению коронарной перфузии субэндокардиальных слоев миокарда и может способствовать формированию субэндокардиального фиброза ЛЖ. Вовлечение в этот процесс субэндокардиально расположенной левой ножки пучка Гиса влечет за собой замедление процессов деполяризации миокарда ЛЖ и прогрессирующее нарушение проводимости вплоть до развития БЛНПГ. Косвенные подтверждения гипотезы о существовании такого рода патофизиологической цепи были получены в большом проспективном исследовании LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension). По результатам 5-летнего наблюдения было обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертонией наличие БЛНПГ, как независимого фактора, в 2 раза повышает относительный риск госпитализации в связи с декомпенса-

цией ХСН [39]. Aalen J. и соавт. [40] подтвердили данные проспективных исследований, экспериментально проанализировав изменение ФВ ЛЖ и показателей глобальной систолической деформации миокарда ЛЖ у 11 больных с БЛНПГ и здоровых лиц в условиях искусственно созданного повышения артериального давления. По результатам этого исследования повышение систолического артериального давления на  $38 \pm 12$  мм рт. ст. у больных с БЛНПГ согласно критериями Strauss D. G. [30] привело к более выраженному снижению ФВ ЛЖ, чем у лиц контрольной группы (с  $56 \pm 6$  до  $42 \pm 7\%$ ). Кроме того, при оценке глобальной продольной деформации у лиц с БЛНПГ было обнаружено значительное уменьшение амплитуды сокращения межжелудочковой перегородки (МЖП) во время фазы изгнания желудочка. На основании этих наблюдений Aalen J. и соавт. сделали вывод о повышенной чувствительности ЛЖ к постнагрузке при наличии у них БЛНПГ [40]. Таким образом, артериальная гипертензия может служить предрасполагающим фоном для возникновения систолической дисфункции вследствие БЛНПГ.

Применение стимуляции правого желудочка (ПЖ) в экспериментах на животных и у больных при лечении брадиаритмий является моделью искусственно созданной электрической и механической диссинхронии сердца, наглядно демонстрирующей аналогичные проявления диссинхронии при БЛНПГ [41–45]. Большой процент комплексов QRS, «навязанных» стимуляцией ПЖ у больных с имплантированным ЭКС, приводит к незамедлительному появлению радиальной диссинхронии и уменьшению систолического продольного укорочения ЛЖ. Уменьшается также и ФВ ЛЖ в связи с уменьшением конечного диастолического диаметра и объема ЛЖ, при этом конечный систолический диаметр ЛЖ остается неизменным [46]. Изменения механики сокращения на фоне большого процента стимуляции ПЖ может приводить к развитию СН у лиц с сохранной ФВ ЛЖ или к прогрессированию уже имеющейся СН. Так, в исследовании MOST (Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction) при увеличении количества комплексов QRS, обусловленных стимуляцией ПЖ, на каждые 10% число случаев госпитализации по поводу СН увеличивалось на 20%. У пациентов с долей стимуляции ПЖ, превышающей 40%, отмечается 2,6-кратное увеличение случаев ХСН, которая возникает несмотря на исходное отсутствие признаков ХСН и нормальную ФВ ЛЖ [47]. Более позднее исследование RACE количественно охарактеризовало негативные эффекты стимуляции ПЖ у больных с сохранной систолической функцией ЛЖ. По данным Yu C. M. и соавт., в сравнении с бивентрикулярной стимуляцией изолированная стимуляция ПЖ приводит к снижению ФВ ЛЖ на 6,3% в течение первого года, на 9,2%

к концу второго года и на 10,7% при долгосрочном наблюдении за пациентами [48]. В то же время, как демонстрируют это исследование и исследование BLOCK HF, применение бивентрикулярной стимуляции в качестве альтернативы ПЖ стимуляции у пациентов с показаниями к ЭКС и ожидаемым большим процентов стимуляции снижает риск наступления комбинированной конечной точки «время до смерти или неотложного обращения по поводу ХСН, потребовавшего введения внутривенных диуретиков, или увеличение индекса систолического объема левого желудочка  $\geq 15\%$ » [49]. Результаты исследования DAVID продемонстрировали, что проведение постоянной эндокардиальной стимуляции желудочков пациентам с уже имеющейся тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40%) приводит к увеличению риска наступления комбинированной конечной точки «смерть или госпитализация по поводу вновь возникшей ХСН» [42]. При этом прогноз пациентов напрямую зависит от процента навязанных комплексов QRS и был наихудшим у больных с долей навязанных комплексов, превышающей 40% [42, 50]. Таким образом, результаты больших проспективных клинических исследований убедительно продемонстрировали негативный эффект «модели БЛНПГ», искусственно созданной с помощью стимуляции ПЖ.

О прогностической роли БЛНПГ еще раз заставляет задуматься повсеместное распространение технологий малоинвазивной клапанной хирургии, а также экспансия этого метода хирургического лечения в более молодые возрастные группы пациентов. Хорошо известно, что БЛНПГ является частым осложнением после проведения транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК). Частота ТИАК-индуцированной БЛНПГ варьирует от 7 до 83% и зависит в том числе от используемой модели протеза клапана [51–54]. Так, БЛНПГ выявляется в среднем у 14,0% больных при использовании протеза Edwards-Sapient и у 45,2% после имплантации CoreValve [55]. Развитие БЛНПГ при таких операциях обусловлено механическим воздействием каркаса имплантированного клапана на структуры проводящей системы сердца, прежде всего на атриоventрикулярное соединение и левую ножку пучка Гиса, которые анатомически близки к аортальному клапану [54]. Однако помимо механических характеристик самого протеза и его геометрии, наличие таких факторов, как исходно увеличенная продолжительность интервала QRS, блокада правой ножки пучка Гиса до проведения операции, мужской пол, перенесенный инфаркт миокарда, ранее выполненное коронарное шунтирование, также предрасполагают к появлению БЛНПГ после ТИАК [55].

Влияние на прогноз БЛНПГ, возникшей вследствие ТИАК, на сегодняшний день является противоречивым. В 2020 г. мета-анализ, проанализировавший 28 исследо-

ваний и включивший около 50 тысяч больных, подвел некоторую черту под имеющейся в литературе дискуссии о прогностической роли БЛНПГ после ТИАК. По результатам этого мета-анализа, появление БЛНПГ или имплантация ЭКС в связи с развитием атриовентрикулярной блокады влечет за собой достоверное увеличение риска смерти от всех причин и госпитализации по поводу СН в течение года после проведенной операции [55]. Повышенный риск смерти у этой категории больных отчасти может быть обусловлен появлением или усугублением нарушений проводимости как таковых, тогда как для реализации негативных последствий диссинхронии, обусловленной БЛНПГ или стимуляцией ПЖ, требуется значительно большее время. Однако тенденция увеличения случаев госпитализации в связи с СН вызывает некоторую озабоченность в связи с большим количеством случаев возникновения послеоперационной БЛНПГ. Очевидна настоятельная необходимость совершенствования как самой техники имплантации, так и используемых моделей протезов клапанов.

Можно заключить, что отрицательная прогностическая роль модели БЛНПГ – ПЖ стимуляции, а также БЛНПГ, возникшая вследствие проведения ТИАК, дополнительно свидетельствуют в пользу того, что БЛНПГ может являться самостоятельной причиной кардиомиопатии [4–7]. Однако открытым остается вопрос, является ли постоянная асинхронная активация ЛЖ с последующим ремоделированием достаточной для развития левожелудочковой недостаточности или есть предрасполагающая, но еще не манифестировавшая патология миокарда, которая приводит к БЛНПГ, и к ухудшению насосной функции сердца.

Проведение работ, посвященных стимуляции пучка Гиса, как метода, предлагаемого в качестве альтернативы СРТ при ХСН, потребовало более глубокого понимания электрофизиологических характеристик БЛНПГ. В работе Uradhuay G. A. и соавт. [56] было выполнено детальное внутрисердечное картирование для оценки уровня блокады проведения в системе Гиса–Пуркинье у больных с БЛНПГ и показаниями к СРТ. Картирование проводилось в ходе электрофизиологического исследования перед имплантацией устройства или перед выполнением радиочастотной абляции желудочковой тахикардии. На основании результатов в зависимости от уровня блокады были выделены три категории пациентов:

- 1) с блокадой проведения на уровне левой части пучка Гиса (левый внутрисердечный блок, 46% пациентов);
- 2) с блокадой левой ножки, как таковой (18% пациентов);
- 3) пациенты с дистально нарушенной проводимостью и нормальной активацией волокон Пуркинье, потенциалы которых предшествовали возбуждению миокарда (36% пациентов).

Стимуляция пучка Гиса приводила к сужению комплекса QRS у пациентов первой и второй категории в 94 и 62% случаев соответственно и не оказывала влияния на продолжительность комплексов QRS у больных с нормальной активацией волокон Пуркинье, т.е. при дистально нарушенной проводимости. Кроме того, авторами был проведен дополнительный анализ морфологии комплексов QRS у больных всех трех групп на соответствие критериям БЛНПГ по Strauss D. G. [30]. Согласно этим критериям БЛНПГ была «типичной» у 91% больных первой и второй подгрупп и только у 39% больных с нормальной активацией волокон Пуркинье. Необходимо отметить, что ширина комплекса QRS в этой подгруппе составила  $152 \pm 19$  мс, что было достоверно меньше, чем у пациентов с блоком проведения на уровне пучка Гиса и в самой левой ножке ( $171 \pm 23$  мс,  $p=0,001$ ). Результаты работы убедительно свидетельствуют о том, что у пациентов с нормальной активацией волокон Пуркинье формирование ЭКГ-картины БЛНПГ происходит за счет диффузного дистального нарушения проводимости вследствие поражения самого миокарда и заключенных в нем терминалей волокон Пуркинье [56]. Подобное диффузное поражение миокарда у пациентов с БЛНПГ как при уже развившейся кардиомиопатии, так и при БЛНПГ без признаков органического поражения мышцы сердца в одной из ранних морфологических работ наблюдали Kuhn H. и соавт. [14].

В ходе гистологического исследования эндомикардиальных биоптатов правого желудочка у 90,5% здоровых лиц с БЛНПГ и у 100% пациентов с ДКМП, сопровождающейся БЛНПГ, были выявлены сходные патоморфологические изменения миокарда (гипертрофия миокарда, изменения митохондрий, пространственная дезорганизация миофибрилл, интерстициальный фиброз). При этом ультраструктурные изменения эндомикардиальных биоптатов у лиц с ДКМП и БЛНПГ только количественно, а не качественно отличались от морфологических изменений у лиц с БЛНПГ, но не имеющих клинико-инструментальных признаков кардиомиопатии. Хотя эти патоморфологические изменения нельзя назвать специфичными, факт их наличия у здоровых лиц с БЛНПГ, а также патологическое изменение показателей центральной гемодинамики вследствие электромеханической диссинхронии, обусловленной БЛНПГ, в совокупности позволило Kuhn H. и соавт. расценить БЛНПГ в этих случаях, как первое проявление патологического процесса в миокарде, который они обозначили, как «латентную кардиомиопатию». По мнению этих авторов, «латентная кардиомиопатия» является первой фазой заболевания, дальнейшее прогрессирование которого приводит к развитию СН [14]. Выявление у здоровых лиц с БЛНПГ дегенеративных изменений в миокарде по данным мор-

фологических исследований заставляет задуматься об их этиологии, в первую очередь о возможной роли воспаления. Многочисленные работы свидетельствуют о значимости латентного воспалительного процесса в миокарде, как фактора развития и прогрессирования нарушений ритма и проводимости сердца [57–59]. В ходе воспалительного процесса происходит инфильтрация миокарда клетками иммунной системы. Часть клеток некротизируется вследствие активации механизмов репарации ткани, и их место замещается соединительной тканью, формируется фиброз. Прерывание движения волны возбуждения по структурам проводящей системы сердца, поврежденным воспалением, может служить основой для возникновения блокад различного уровня. Однако несовершенство диагностических критериев воспаления на момент выполнения исследования не позволило Kuhn H. и соавт. [14] в полной мере оценить вклад воспалительного поражения миокарда в развитии нарушения внутрижелудочковой проводимости. Значение латентного воспалительного процесса у пациентов с ДКМП и БЛНПГ удалось оценить позднее. Несмотря на то, что при исследовании эндомикардиальных биоптатов больных ДКМП, сопряженной с БЛНПГ, в 58,3% была выявлена диффузная инфильтрация мышцы сердца воспалительными клетками, соответствующая активному миокардиту, качественный состав клеточных инфильтратов у этих больных указывал на слабо выраженную «остроту» воспаления. Этот признак, возможно, свидетельствует о значимой длительности и «хронизации» патологического процесса в миокарде [60]. Сходные результаты были получены ранее Angelini A. и соавт. [61], сравнивших клиническое течение и прогноз у больных с активным и пограничным миокардитом (характеристика активности миокардита определялась с помощью Далласских критериев воспаления).

По данным авторов, блокады ножек пучка Гиса чаще встречались среди пациентов с пограничным миокардитом (31%), чем с активным (8%). Можно заключить, что наличие вялотекущего воспалительного процесса в миокарде вносит определенный вклад в прогрессирование патологического ремоделирования сердца у больных с БЛНПГ. В то же время воспаление играет немаловажную роль в поддержании процессов апоптоза и фиброза миокарда при СН [62–64]. Фиброзирование является одним из основных компонентов латентного воспаления, который может поражать как рабочий миокард, так и проводящую систему сердца, приводя к внутрижелудочковым блокадам. Однако литературные данные свидетельствуют о том, что связь фиброза с формированием БЛНПГ на сегодняшний день является противоречивой. С одной стороны, в ходе ранних работ, основанных на изучении аутопсийного материала больных, умерших от СН, было установлено, что фиброз и длительность

комплекса QRS взаимосвязаны [65, 66]. С другой стороны, при оценке как интерстициального, так и очагового фиброза по данным эндомикардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии с контрастированием каких-либо характерных отличительных особенностей по наличию, объему или топографии рубцов у больных с БЛНПГ обнаружено не было [59, 66, 67]. Вполне возможно, что у этой категории больных идиопатический фибротический процесс может быть ограничен исключительно системой Гиса–Пуркинью, подобно тому, как это обнаруживается при болезнях Лева и Ленегра [68, 69]. Тем не менее результаты приведенных исследований предоставляют морфологические подтверждения диффузного процесса в миокарде, свидетельствующие о «латентной кардиомиопатии», однако не дают ответа на вопрос, являются ли эти изменения этиологическими.

Животные модели БЛНПГ, а также результаты эхокардиографии и аутопсийного исследования сердец пациентов с БЛНПГ свидетельствуют о дилатации и ассиметричной гипертрофии ЛЖ, наиболее выраженной в точке поздней активации, вследствие механической диссинхронии [4, 70, 71]. Ассиметричная гипертрофия сопровождается молекулярными изменениями ткани миокарда, такими как снижение экспрессии miR133a и гиперэкспрессией фактора роста соединительной ткани в боковой стенке ЛЖ [71]. Кроме того, прогрессирующая дилатация полости ЛЖ может быть следствием изменения свойств экстраклеточного матрикса и матриксных металлопротеиназ. Животные модели диссинхронии, искусственно созданной БЛНПГ с помощью стимуляции ПЖ, свидетельствуют об усилении фибротических процессов в боковой стенке ЛЖ [67], что противоречит результатам клинических исследований [60, 66, 67].

Помимо гипертрофии и аккумуляции экстраклеточного матрикса, существенный вклад в ремоделирование миокарда вносит апоптоз. Повышение целого ряда проапоптотических факторов и маркеров апоптоза, таких как каспазы, фактор некроза опухоли альфа, фрагментированные участки ДНК, можно обнаружить как при искусственно созданных моделях диссинхронии, так и у пациентов с ХСН и подтвержденной диссинхронией [72, 73]. Однако столь выраженные морфологические, включая структурно-молекулярные, изменения миокарда могут стать обратимыми при применении СРТ. Исследование эндомикардиальных биоптатов, выполненное C. D'Ascia и соавт., продемонстрировало значительное снижение объемной фракции коллагена, экспрессии фактора некроза опухоли альфа и индекса апоптоза, а также повышение плотности капилляров после 6 месяцев СРТ по сравнению с исходными данными [72]. Обратное развитие изменений миокарда можно обнаружить не только на ультраструктурном уровне: на фоне СРТ отмечается

уменьшение степени гипертрофии боковой стенки ЛЖ и истончения межжелудочковой перегородки [74].

Экспериментальные модели свидетельствуют, что, помимо морфологических изменений, нарушение последовательности активации различных отделов сердца при БЛНПГ приводит к изменению экспрессии белков межклеточных контактов, осуществляющих электромеханическое сопряжение в сокращающемся сердце. Экспериментальные животные модели индуцированной БЛНПГ демонстрируют латерализацию и снижение экспрессии белка щелевых контактов коннексина 43 (Cx43), в норме располагающегося на вставочном диске, структуре, соединяющей соседние кардиомиоциты. Снижение экспрессии Cx43 сопровождается снижением скорости эндокардиальной проводимости по системе Гиса–Пуркинье [75]. Cx43 отвечает за вход ионов  $\text{Na}^+$  в клетку во время фазы 0 потенциала действия и, следовательно, за скорость проведения электрического импульса. Латерализация Cx43 может приводить к зигзагообразному движению фронта волны возбуждения [76] и, следовательно, к замедлению проведения, неоднородной рефрактерности и повышенному риску возникновения петель re-entry [77]. Изменения экспрессии щелевых контактов могут быть не только следствием БЛНПГ. Данные об экспрессии различных генов продемонстрировали, что вариации в Cx40, экспрессирующемся в предсердиях и проксимальных отделах проводящей системы сердца, и Cx43, экспрессируемом в клетках Пуркинье и кардиомиоцитах желудочков, могут являться факторами развития кардиомиопатии и возникновения БЛНПГ [78, 79]. По результатам недавнего мета-анализа были выявлены вариации в 22 локусах, оказывающих влияние на длительность комплексов QRS и процессы проведения по миокарду желудочков [80]. Таким образом, эти исследования демонстрируют наличие генетических предпосылок к формированию БЛНПГ.

Новейшие данные свидетельствуют о взаимосвязи нарушений проводимости с еще одним типом межклеточных контактов вставочного диска – плотными контактами [79]. Согласно литературным данным уменьшение

количества белка плотных контактов – коксаки-аденовирусного рецептора в миокарде – приводит к замедлению проведения волны возбуждения по желудочкам за счет снижения амплитуды натриевого тока [80, 81]. Кроме того, при анализе эндомикардиальных биоптатов больных ДКМП было обнаружено снижение экспрессии коксаки-аденовирусного рецептора и его перераспределение со вставочных дисков на боковые мембраны, латерализация по мере расширения комплекса QRS при БЛНПГ [60]. Подобная реорганизация белков клеточных контактов препятствует адекватному электромеханическому сопряжению кардиомиоцитов и является еще одним отражением патологического ремоделирования миокарда.

Не вызывает сомнения, что «идиопатическая» БЛНПГ, выявляемая даже у лиц с нормальной сократительной функцией левого желудочка и отсутствием значимых заболеваний сердца, является отнюдь не доброкачественным феноменом. Существующие данные свидетельствуют о том, что, возникнув однажды, БЛНПГ может приводить к нарушению внутрисердечной гемодинамики, электрической и механической диссинхронии, ультраструктурному ремоделированию и, как следствие, снижению насосной функции сердца. При этом накапливающиеся со временем сопутствующие заболевания, несомненно, способствуют прогрессированию процессов ремоделирования сердца с развитием в итоге систолической дисфункции и клинических проявлений ХСН. Применение СРТ позволяет скорректировать электромеханическую диссинхронию, возникающую вследствие БЛНПГ, и достичь устранения сердечной дисфункции и явлений ХСН. Представленные выше данные дают основание полагать, что нарушение внутрижелудочковой проводимости по типу БЛНПГ, структурно-тканевые изменения миокарда и ремоделирование ЛЖ у больных ХСН являются звеньями единого патофизиологического процесса, замыкающегося в порочный круг.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 20.07.2021**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eppinger H, Rothberger CJ. Zur analyse des ektrokardiogramms. Wien Klin Wochenschr. 1909;22:1091–8
2. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine. 2011;171(16):1454–62. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.247
3. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. European Journal of Heart Failure. 2009;11(7):699–705. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp074
4. Vernooy K, Cornelussen RNM, Verbeek XAAM, Vanagt WYR, van Hunnik A, Kuiper M et al. Cardiac resynchronization therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. European Heart Journal. 2007;28(17):2148–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm207
5. Sze E, Daubert JP. Left bundle branch block-induced left ventricular remodeling and its potential for reverse remodeling. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2018;52(3):343–52. DOI: 10.1007/s10840-018-0407-2
6. Vaillant C, Martins RP, Donal E, Leclercq C, Thébault C, Behar N et al. Resolution of Left Bundle Branch Block-Induced Cardiomyopathy by Cardiac Resynchronization Therapy. Journal of the Ameri-

- can College of Cardiology. 2013;61(10):1089–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.053
7. Curtius JM, Stechern V, Kuhn H, Loogen F. Echocardiographic follow-up in latent cardiomyopathy. *Zeitschrift Fur Kardiologie*. 1984;73(11):695–700. PMID: 6523968
  8. Baggish AL, Hutter AMJ, Wang F, Yared K, Weiner RB, Kupperman E et al. Cardiovascular Screening in College Athletes With and Without Electrocardiography: A Cross-sectional Study. *Annals of Internal Medicine*. 2010;152(5):269–75. DOI: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00004
  9. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Di Paolo FM, Spataro A, Biffi A et al. Clinical Significance of Abnormal Electrocardiographic Patterns in Trained Athletes. *Circulation*. 2000;102(3):278–84. DOI: 10.1161/01.CIR.102.3.278
  10. Wilson MG, Chatard JC, Carre F, Hamilton B, Whyte GP, Sharma S et al. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in West-Asian and African male athletes. *British Journal of Sports Medicine*. 2012;46(5):341–7. DOI: 10.1136/bjism.2010.082743
  11. Imanishi R, Seto S, Ichimaru S, Nakashima E, Yano K, Akahoshi M. Prognostic Significance of Incident Complete Left Bundle Branch Block Observed Over a 40-Year Period. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(5):644–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.03.044
  12. Eriksson P, Hansson P-O, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-Branch Block in a General Male Population: The Study of Men Born 1913. *Circulation*. 1998;98(22):2494–500. DOI: 10.1161/01.CIR.98.22.2494
  13. Kumar V, Venkataraman R, Aljaroudi W, Osorio J, Heo J, Iskandrian AE et al. Implications of Left Bundle Branch Block in Patient Treatment. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(2):291–300. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.029
  14. Kuhn H, Breithardt G, Knieriem HJ, Kohler E, Losse B, Seipel L et al. Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy (COCM). *Postgraduate Medical Journal*. 1978;54(633):451–61. DOI: 10.1136/pgmj.54.633.451
  15. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Newly Acquired Left Bundle-Branch Block: The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*. 1979;90(3):303–10. DOI: 10.7326/0003-4819-90-3-303
  16. Blanc J, Fatemi M, Bertault V, Baraket F, Etienne Y. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Europace*. 2005;7(6):604–10. DOI: 10.1016/j.eupc.2005.06.005
  17. Marchandise B, Piette F, Chalant CH, Kremer R. Conduction disorders in aortic valve diseases. *Acta Cardiologica*. 1975;30(2):111–28. PMID: 1079997
  18. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, Fletcher RD, Atkinson J, Virmani R et al. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *The American Journal of Cardiology*. 1988;62(4):276–83. DOI: 10.1016/0002-9149(88)90225-1
  19. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 1996;53(2):163–70. DOI: 10.1016/0167-5273(95)02502-2
  20. Søndergaard MM, Riis J, Bodker KW, Hansen SM, Nielsen J, Graff C et al. Associations between left bundle branch block with different PR intervals, QRS durations, heart rates and the risk of heart failure: a register-based cohort study using ECG data from the primary care setting. *Open Heart*. 2021;8(1):e001425. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001425
  21. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, Bracchetti G, Potena L, Magnani G et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2002;21(8):899–902. PMID: 12163090
  22. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79(4):845–53. DOI: 10.1161/01.CIR.79.4.845
  23. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic implications of left bundle branch block. *Journal of Electrocardiology*. 2000;33(Suppl):115–21. DOI: 10.1054/jelc.2000.20330
  24. Bourassa MG, Boiteau GM, Allenstein BJ. Hemodynamic studies during intermittent left bundle branch block. *The American Journal of Cardiology*. 1962;10(6):792–9. DOI: 10.1016/0002-9149(62)90173-X
  25. Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. *The American Journal of Medicine*. 1974;56(2):251–5. DOI: 10.1016/0002-9343(74)90604-4
  26. Grover M, Engler RL. Acute pulmonary edema induced by left bundle branch block. *The American Journal of Cardiology*. 1983;52(5):648–9. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90048-6
  27. Littmann L, Goldberg JR. Apparent bigeminy and pulsus alternans in intermittent left bundle-branch block. *Clinical Cardiology*. 1999;22(7):490–490. DOI: 10.1002/clc.4960220710
  28. Sharma S, Barot HV, Schwartzman AD, Ganatra S, Shah SP, Venesy DM et al. Risk and predictors of dyssynchrony cardiomyopathy in left bundle branch block with preserved left ventricular ejection fraction. *Clinical Cardiology*. 2020;43(12):1494–500. DOI: 10.1002/clc.23467
  29. Sze E, Dunning A, Loring Z, Atwater BD, Chiswell K, Daubert JP et al. Comparison of Incidence of Left Ventricular Systolic Dysfunction Among Patients With Left Bundle Branch Block Versus Those With Normal QRS Duration. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(11):1990–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.003
  30. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(6):927–34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.11.010
  31. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C et al. Characterization of Left Ventricular Activation in Patients With Heart Failure and Left Bundle-Branch Block. *Circulation*. 2004;109(9):1133–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6
  32. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898
  33. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S et al. Effect of QRS Duration and Morphology on Cardiac Resynchronization Therapy Outcomes in Mild Heart Failure: Results From the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) Study. *Circulation*. 2012;126(7):822–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097709
  34. Aranda JM, Conti JB, Johnson JW, Petersen-Stejskal S, Curtis AB. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle-branch block: analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Clinical Cardiology*. 2004;27(12):678–82. DOI: 10.1002/clc.4960271204
  35. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1190–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000380
  36. Kuznetsov V.A., Malishevskii L.M., Todosiychuk V.V., Soldatova A.M. Association of left bundle branch block definitions with response to cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(7):78–85. [Russian: Кузнецов В.А., Малишевский Л.М., Тодосийчук В.В., Солдатова А.М. Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2020;60(7):78–85]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n785

37. Kashtanova S.Yu., Mironova N.A., Gupalo E.M., Gaman S.A., Malkina T.A., Tarasovskiy G.S. et al. Assessment of myocardial electrical dissynchrony by noninvasive activation mapping and its role in achieving the success of cardiac resynchronization. *Kardiologiya*. 2019;59(4S):21–32. [Russian: Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Гупало Е.М., Гаман С.А., Малкина Т.А., Тарасовский Г.С. и др. Оценка электрической диссинхронии миокарда с помощью неинвазивного активационного картирования и ее роль в достижении успеха проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2019;59(4S):21–32]. DOI: 10.18087/cardio.2613
38. Van Deursen CJM, Blaauw Y, Witjens MI, Debie L, Wecke L, Crijns HJGM et al. The value of the 12-lead ECG for evaluation and optimization of cardiac resynchronization therapy in daily clinical practice. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(2):202–11. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.01.007
39. Li Z, Dahlöf B, Okin PM, Kjeldsen SE, Wachtell K, Ibsen H et al. Left bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. *Journal of Hypertension*. 2008;26(6):1244–9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f2cc23c
40. Aalen J, Storsten P, Remme EW, Sirnes PA, Gjesdal O, Larsen CK et al. Afterload Hypersensitivity in Patients With Left Bundle Branch Block. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(6):967–77. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.025
41. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R et al. Ventricular Pacing or Dual-Chamber Pacing for Sinus-Node Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(24):1854–62. DOI: 10.1056/NEJMoa013040
42. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115–23. PMID: 12495391
43. Barsheshet A, Moss AJ, McNitt S, Jons C, Glikson M, Klein HU et al. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2011;8(2):212–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.10.035
44. Delgado V, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Ajmone Marsan N, Bertini M et al. Acute Effects of Right Ventricular Apical Pacing on Left Ventricular Synchrony and Mechanics. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(2):135–45. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.814608
45. Prinzen FW, Peschar M. Relation Between the Pacing Induced Sequence of Activation and Left Ventricular Pump Function in Animals. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2002;25(4):484–98. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00484.x
46. Liu W-H, Chen M-C, Chen Y-L, Guo B-F, Pan K-L, Yang C-H et al. Right Ventricular Apical Pacing Acutely Impairs Left Ventricular Function and Induces Mechanical Dyssynchrony in Patients with Sick Sinus Syndrome: A Real-time Three-dimensional Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(3):224–9. DOI: 10.1016/j.echo.2007.08.045
47. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL et al. Adverse Effect of Ventricular Pacing on Heart Failure and Atrial Fibrillation Among Patients With Normal Baseline QRS Duration in a Clinical Trial of Pacemaker Therapy for Sinus Node Dysfunction. *Circulation*. 2003;107(23):2932–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072769.17295.B1
48. Yu C-M, Fang F, Luo X-X, Zhang Q, Azlan H, Razali O. Long-term follow-up results of the Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(9):1016–25. DOI: 10.1002/ejhf.157
49. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(17):1585–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1210356
50. Sweeney M, Hellkamp A, Greenspoon A. Baseline QRS duration  $\geq 120$  milliseconds and cumulative percent time ventricular paced predicts increased risk of heart failure, stroke, and death in DDDR-paced patients with sick sinus syndrome in MOST. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2002;25(4 Pt 2):690
51. Roten L, Wenaweser P, Delacrézay E, Hellige G, Stortecky S, Tanner H et al. Incidence and Predictors of Atrioventricular Conduction Impairment After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(10):1473–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.07.012
52. Nuis R-J, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Tzikas A, Van der Boon RM, Maugenes A-M et al. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal*. 2011;32(16):2067–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr110
53. Houthuizen P, Van Garsse LAFM, Poels TT, de Jaegere P, van der Boon RMA, Swinkels BM et al. Left Bundle-Branch Block Induced by Transcatheter Aortic Valve Implantation Increases Risk of Death. *Circulation*. 2012;126(6):720–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101055
54. Martinez-Selles M, Bramlage P, Thoenes M, Schymik G. Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(1):1–12. DOI: 10.1007/s00392-014-0739-6
55. Faroux L, Muntané-Carol G, Urena M, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Kleiman N et al. Late Electrocardiographic Changes in Patients With New-Onset Left Bundle Branch Block Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(5):795–802. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.11.025
56. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, Beaser AD, Aziz Z, Ozcan C et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns: Mechanistic Evidence of Left Intrahisian Block Circumvented by His Bundle Pacing. *Circulation*. 2019;139(16):1876–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648
57. Shlyakhto E.V., Treshkur T.V., Parmon E.V., Gudkova A.Ya., Ovechki-na M.A., Nemkov A.S. et al. Idiopathic ventricular arrhythmias: results of prospective observation. *Journal of Arrhythmology*. 2004;33:5–11. [Russian: Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Гудкова А.Я., Овечкина М.А., Немков А.С. и др. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2004;33:5–11]
58. Novikova D.S., Bekbosynova M.S., Loladze N.V., Antidze T.Ya., Domogatsky S.P., Golitsin S.P. et al. C-reactive protein and interleukin-6 in patients with ventricular cardiac rhythm disturbances: possible role of inflammation in development of ventricular arrhythmias. *Kardiologiya*. 2004;44(5):63–6. [Russian: Новикова Д.С., Бекбосынова М.С., Лоладзе Н.В., Антидзе Т.Я., Домогатский С.П., Голицын С.П. и др. С-реактивный белок и интерлейкин-6 у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий. *Кардиология*. 2004;44(5):63–6]
59. Grokhotova V.V., Tatarsky R.B., Lebedev D.S., Mitrofanova V.L.B., Mitrofanov N.K., Pakhomov A.V. et al. Diagnosis of non-coronary heart diseases in patients with ventricular tachyarrhythmia. *Journal of Arrhythmology*. 2014;75:41–7. [Russian: Грохотова В.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С., Митрофанова Л.Б., Митрофанов Н.К., Пахомов А.В. и др. Диагностика некоронарогенных заболеваний у пациентов с желудочковыми тахикардиями. *Вестник аритмологии*. 2014;75:41–7]
60. Gupalo E.M., Mironova N.A., Rogova M.M., Chumachenko P.V., Tkachev G.A., Naumova M.A. et al. Assessment of Clinical-Instrumental, Morphological Data and Expression of Coxsackie Adenovirus Receptor in Patients With Inflammatory Cardiac Pathology. *Kardiologiya*. 2014;54(5):8–15. [Russian: Гупало Е.М., Миронова Н.А., Рогова М.М., Чумаченко П.В., Ткачев Г.А., Наумова М.А. и др. Исследование клинико-инструментальных и морфологических показателей, а также экспрессии Коксаки-аденовирусного рецептора у больных воспалительными заболеваниями миокарда. *Кардиология*. 2014;54(5):8–15]. DOI: 10.18565/cardio.2014.5.8-15
61. Angelini A, Crosato M, Boffa GM, Calabrese F, Calzolari V, Chioin R et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological cor-

- relates and prognostic implications. *Heart*. 2002;87(3):210–5. DOI: 10.1136/heart.87.3.210
62. Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK. TNF-induced cardiomyopathy. *The Lancet*. 1990;335(8684):294–5. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90115-L
  63. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative Inotropic Effects of Cytokines on the Heart Mediated by Nitric Oxide. *Science*. 1992;257(5068):387–9. DOI: 10.1126/science.1631560
  64. Blum A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. *American Heart Journal*. 1998;135(2):181–6. DOI: 10.1016/S0002-8703(98)70080-8
  65. Mazzoleni A, Curtin ME, Wolff R, Reiner L, Simes G. On the relationship between heart weights, fibrosis, and QRS duration. *Journal of Electrocardiology*. 1975;8(3):233–6. DOI: 10.1016/S0022-0736(75)80050-1
  66. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, Iwakura K, Kumagai K, Kondoh N et al. New approach to the estimation of the extent of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy: Use of signal-averaged electrocardiography. *American Heart Journal*. 1993;126(3):626–31. DOI: 10.1016/0002-8703(93)90413-4
  67. Gupalo E.M., Stukalova O.V., Mironova N.A., Narusov O.Yu., Velichko L.V., Chumachenko P.V. et al. Potentialities of heart mri in detection of inflammation in patients with idiopathic abnormalities of cardiac conduction and clinical syndrome of dilated cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmology*. 2014;77:32–41. [Russian: Гупало Е.М., Стукалова О.В., Миронова Н.А., Нарусов О.Ю., Величко Л.В., Чумаченко П.В. и др. Возможности МРТ сердца в выявлении воспаления у больных с идиопатическими нарушениями проводимости сердца и у больных с клиническим синдромом дилатационной кардиомиопатии. *Вестник Аритмологии*. 2014;77:32–41]
  68. Lenegre J. Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1964;6(5):409–44. DOI: 10.1016/S0033-0620(64)80001-3
  69. Lev M. The pathology of complete atrioventricular block. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1964;6(4):317–26. DOI: 10.1016/S0033-0620(64)80005-0
  70. van Oosterhout MFM, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanaagt WYR, Cleutjens JPM et al. Asynchronous Electrical Activation Induces Asymmetrical Hypertrophy of the Left Ventricular Wall. *Circulation*. 1998;98(6):588–95. DOI: 10.1161/01.CIR.98.6.588
  71. Van Middendorp LB, Kuiper M, Munts C, Wouters P, Maessen JG, van Nieuwenhoven FA et al. Local microRNA-133a downregulation is associated with hypertrophy in the dyssynchronous heart: miR-133a is associated with local hypertrophy. *ESC Heart Failure*. 2017;4(3):241–51. DOI: 10.1002/ehf2.12154
  72. D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Saccà L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor- $\alpha$  expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *European Heart Journal*. 2006;27(2):201–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi579
  73. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, Helm RH, Byrne MJ, Dimaano VL et al. Reversal of Global Apoptosis and Regional Stress Kinase Activation by Cardiac Resynchronization. *Circulation*. 2008;117(11):1369–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706291
  74. Cvijic M, Duchenne J, Ünlü S, Michalski B, Aarones M, Winter S et al. Timing of myocardial shortening determines left ventricular regional myocardial work and regional remodelling in hearts with conduction delays. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(8):941–9. DOI: 10.1093/ehjci/jex325
  75. Spragg D, Akar F, Helm R, Tunin R, Tomaselli G, Kass D. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. *Cardiovascular Research*. 2005;67(1):77–86. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.03.008
  76. Josephson ME, Anter E. Substrate Mapping for Ventricular Tachycardia: assumptions and misconceptions. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(5):341–52. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.09.001
  77. Maguy A, Le Bouter S, Comtois P, Chartier D, Villeneuve L, Wakili R et al. Ion Channel Subunit Expression Changes in Cardiac Purkinje Fibers: A Potential Role in Conduction Abnormalities Associated With Congestive Heart Failure. *Circulation Research*. 2009;104(9):1113–22. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.191809
  78. Ladenvall P, Andersson B, Dellborg M, Hansson P-O, Eriksson H, Thelle D et al. Genetic variation at the human connexin 43 locus but not at the connexin 40 locus is associated with left bundle branch block. *Open Heart*. 2015;2(1):e000187. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000187
  79. Fontes MSC, van Veen TAB, de Bakker JMT, van Rijen HVM. Functional consequences of abnormal Cx43 expression in the heart. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1818(8):2020–9. DOI: 10.1016/j.bbamem.2011.07.039
  80. Osório J. Meta-analysis identifies variants in 22 loci associated with QRS duration. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8(2):63–63. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.214
  81. Marsman RFJ, Bezzina CR, Freiberg F, Verkerk AO, Adriaens ME, Podliesna S et al. Coxsackie and Adenovirus Receptor Is a Modifier of Cardiac Conduction and Arrhythmia Vulnerability in the Setting of Myocardial Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(6):549–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.062



# 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.



## ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

# КРЕСТОР

### ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ<sup>1</sup>

## КРЕСТОР – первый и единственный статин\*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений<sup>1-3</sup>

**AstraZeneca**

<sup>1</sup> По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин – JUPITER [1], правастатин – WOSCOPS [2], аторвастатин – ASCOT-LLA [3])  
1. Rooker P et al. N Engl J Med 2008;359:2195–2207  
2. Simes J, et al. European Heart Journal 2002 23(3):207–215  
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Lancet 2003 Apr 5;361 (9364): 1149–58

  
**КРЕСТОР**<sup>®</sup>  
розувастатин  
объединяет поколения

#### КРЕСТОР<sup>®</sup>, КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: P1N015544-01. Торговое название: Крестор<sup>®</sup>. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.  
Показания и применение. 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип Iа, включая семейную гиперхолестеринемия) или смешанную гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (С-РБ) (10 триглицеридов) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, такие как артериальная гипертония, низкая концентрация ХС-ЛПНП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС, Преименоказанна. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КФ менее 30 мл/мин); миопатия; однократный прием ципрофлоксацина; беременность, период лактации; отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентка, предположительно и/или развивающая миопатическое осложнение; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; однократный прием ципрофлоксацина; у женщин: беременность, период лактации; отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациенткам с фибратом; риск развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КФ менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миопатическая миопатия; одновременное применение фибратов; одновременное применение розувастатина, одновременно прием фибратов, пациентка зачатой расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). С осторожностью: Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза и/или почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояние, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратом; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипертония; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность легкой степени тяжести (КФ более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипертония; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор<sup>®</sup>, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, часто возникают побочные эффекты носят, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам (>1/100, <1/10) относятся: сахарный диабет 2-го типа; головная боль, головокружение; запор, тошнота, боли в животе; миалгия; астенический синдром. У пациентов, получающих Крестор<sup>®</sup>, может выявляться протенинурия. В большинстве случаев протенинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. – Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции.  
Перед назначением препарата ознакомиться, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.  
Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенева Фармацевтикал», Россия 123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14, Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, Сл.РУ-13491. Дата согласования: 19-05-22, дата истечения: 18-05-22

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ