

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ. ВНЕДРЕНИЕ. ПРАКТИКА.



ПРОФИЛАКТИКА
КАРДИОТОКСИЧНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ
С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ
КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ
В РОССИИ

КОМПРЕССИЯ СТВОЛА ЛЕВОЙ
КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ
АНЕВРИЗМОЙ СТВОЛА ЛЕГОЧНОЙ
АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛАГ

НЕКОМПАКТНОСТЬ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА:
САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ
КАРДИОМИОПАТИЯ
ИЛИ СОПУТСТВУЮЩИЙ
АНАТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ?

СУТОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ
ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ
ПАЦИЕНТОВ С АГ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ КАТЕГОРИИ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОГО РИСКА

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОЧЕНЬ
ПОЗДНЕГО ТРОМБОЗА
БИОЛИМУС-ВЫДЕЛЯЮЩЕГО
КОРОНАРНОГО СТЕНТА

KARDIOLOGIJA

S11'2018

Том 58



КОНГРЕСС ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2019



НИЖНИЙ НОВГОРОД 30.03.2019



СЛЕДИТЕ ЗА НОВОСТЯМИ: WWW.QSSN.RU



КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

S11'2018

Том 58

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов
по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (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)	Дупляков Д. В. (Самара)	Розенштраух Л. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Задонченко В. С. (Москва)	Руда М. Я. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	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)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	Samuel Lévy (Франция)
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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 22.11.2018. 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

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

S11'2018

vol. 58

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"
founded in 1961 year Scientific
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:
ПИИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

tel.: +7 495 7652428

(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.

Scientific editors:

Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society

Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Ruda M. Ya. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: www.elibrary.ru

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

- Евсина О. В., Селиверстова Д. В.
Подходы к профилактике
кардиотоксичности у пациентов с
онкологической патологией
- Аронов Д. М.
История развития
кардиореабилитации в России
- Симакова М. А., Марукян Н. В.,
Гуков К. Д., Зверев Д. А., Моисеева О. М.
Компрессия ствола левой коронарной
артерии аневризмой ствола легочной артерии
у пациентов с длительно существующей
легочной артериальной гипертензией
- Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н.,
Курушко Т. В., Нижникова О. Г.,
Левданский О. Д., Даниленко Н. Г.
Некомпактность левого желудочка:
самостоятельная кардиомиопатия или
сопутствующий анатомический синдром?

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Тарловская Е. И., Мережанова А. А.
Суточная вариабельность жесткости
артерий пациентов с артериальной
гипертензией в зависимости от категории
сердечно-сосудистого риска

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Скопец И. С., Везикова Н. Н.,
Малыгин А. Н., Исправникова А. А.,
Нильва Е. С., Белозеров Г. Н.
Клинический случай
очень позднего тромбоза биолиму-
выделяющего коронарного стента

Contents

REVIEWS

- 4 Evsina O.V., Seliverstova D.V.
Approaches to the prevention
of cardiotoxicity in patients
with oncological disease
- 14 Aronov D.M.
History of cardiac
rehabilitation in Russia
- 22 Simakova M.A., Marukyan N.V.,
Gukov K.D., Zverev D.A., Moiseeva O.M.
Left main coronary artery
compression by pulmonary artery
aneurism in patients with long standing
pulmonary arterial hypertension
- 33 Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L.N.,
Kurushko T.V., Nizhnikava O. G.,
Levdanskiy O.D., Danilenko N.G.
Left ventricular noncompaction:
a distinct cardiomyopathy or a
composite anatomical syndrome?

ORIGINAL ARTICLES

- 47 Tarlovskaya E. I., Merezhanova A.A.
Daily variability of arterial
stiffness of patients with arterial
hypertension depending
on the category of cardiovascular risk

CASE REPORT

- 58 Skopets I. S., Vezikova N. N.,
Malygin A. N., Ispravnikova A. A.,
Nilva E. S., Belozеров G. N.
Very late biolimus-eluting
coronary stent thrombosis:
case report

Евсина О. В., Селиверстова Д. В.

ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 390026, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ключевые слова: профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, онкология, кардиотоксичность, сердечная недостаточность

Ссылка для цитирования: Евсина О. В., Селиверстова Д. В. Подходы к профилактике

сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с онкологической патологией. Кардиология. 2018;58(S11):4–13

РЕЗЮМЕ

Пациенты с онкологической патологией имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений как обусловленных новообразованием, так и связанных с проводимой противоопухолевой терапией. В статье рассмотрены возможные подходы к профилактике кардиотоксичности: оценка факторов риска, лабораторная и инструментальная диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы.

Evsina O.V., Seliverstova D.V.

Ryazan State Medical University, Vysokovoltynaya 9, Ryazan 390026, Russia

APPROACHES TO THE PREVENTION OF CARDIOTOXICITY IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASE

Keywords: preventive measures, cardiovascular complications, oncology, cardiotoxicity, heart failure

For citation: Evsina O.V., Seliverstova D.V. Approaches to the prevention

of cardiovascular complications in cancer patients. Kardiologiia. 2018;58(S11):4–13

SUMMARY

Patients with cancer have high risk of cardiovascular complications. They may be caused by tumor and cancer therapy. The possible approaches to the prevention of cardiotoxicity are discussed in this article: risk factors assessment, laboratory and instrumental diagnostics, non-pharmacological and pharmacological interventions.

Согласно данным Росстата заболеваемость новообразованиями в России неуклонно растет: с 5,847 млн. в 2010 г. до 6,927 млн. в 2016 г. [1, 2]. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2016 г. составил 408,6 (доверительный интервал: 407,6–409,7) на 100 тыс. населения России, а за 10-летний период ее рост составил 21,7% [3]. Это связано с продолжающимся процессом старения населения, а также с увеличением численности жителей. Число умерших от новообразований практически не изменилось с 2014 г. В 2014 г. скончалось 290,4, в 2015 г. – 300,2, в 2016 г. – 299,7 тысяч человек [2].

В то же время за последние десятилетия значительно улучшились диагностика, лечение и уход за онкологическими больными, что привело к существенному повышению выживаемости у наблюдавшихся и пролеченных пациентов с новообразованиями. Наряду с этим повысилась заболеваемость и смертность вследствие побочных эффектов лечения [4, 5], наиболее частыми из которых являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [6–8]. Например, при достижении кумулятивной пожизненной

дозы доксорубина 400 мг/м² тяжелая СН встречается в 5% случаев, при 700 мг/м² – в 48%; при терапии трастузумабом частота возникновения тяжелой дисфункции ЛЖ увеличивается с возрастом на 2,31% (<50 лет), 3,46% (50–59 лет), 4,91% (>60 лет) [9]; при лучевой терапии относительный риск развития фатальных ССО у пациентов, перенесших лимфому Ходжкина, колеблется от 2,2 до 12,7 на 10000 человеко-лет наблюдения [10]. Нередко ССО приводят к преждевременной инвалидизации и смерти выживших онкобольных [11], поэтому в последние годы уделяется все больше внимания профилактике, выявлению и лечению ССО [10, 12, 13]. Профилактика, выявление и лечение ССО являются самыми важными задачами кардиоонкологии [14, 15].

Сердечно-сосудистые осложнения могут явиться следствием следующих факторов

1. Кардиотоксичность – непосредственное действие противоопухолевого лечения (химиотерапии и лучевой терапии) на функцию и строение сердца. Побочные эффекты противоопухолевой терапии могут быть раз-

делены на 9 основных категорий [10]: дисфункция миокарда и СН, часто описываемая как кардиотоксичность; ИБС; патология клапанов; нарушения ритма, особенно вследствие удлинения интервала QT; АГ; тромбоэмболические осложнения; заболевания периферических сосудов и инсульт; легочная гипертензия; перикардальные осложнения.

2. Ускоренное развитие ССЗ, особенно при наличии традиционных сердечно-сосудистых ФР [16].

3. Непосредственное влияние опухоли на сердечно-сосудистую систему. Опухоли легких, молочной железы, пищевода и других органов или метастазы в легкие или средостение могут непосредственно проникать в сердце или сдавливать его и большие сосуды. Злокачественные новообразования могут также приводить к скоплению иммуноглобулинов или их фрагментов в различных органах, в том числе в сердце, вызывать гиперкоагуляцию и тромбоэмболические осложнения [17].

Учитывая высокую частоту развития тяжелых ССО онкологических заболеваний, чрезвычайно важными представляются мероприятия, направленные на их профилактику.

Первичная профилактика ССО онкологических заболеваний включает в себя профилактические мероприятия до или во время противоопухолевой терапии для предотвращения предполагаемого повреждения и лечение при выявлении ранних признаков повреждения миокарда при нормальной ФВ ЛЖ.

Вторичная профилактика проводится уже после выявления снижения сократимости ЛЖ [18] и при обнаружении маркеров субклинического поражения миокарда (биомаркеры повреждения миокарда, ухудшение глобальной продольной деформации (GLS)) даже при отсутствии симптомов СН [19].

Khouri MG с соавт. предложили схему профилактики и лечения ССО при раке молочной железы, которая может использоваться и при других онкологических заболеваниях (рис. 1) [18].

В статье уделено внимание профилактике кардиотоксичности у онкологических больных.

Профилактика кардиотоксичности состоит из следующих этапов

Оценка риска ССО. Профилактика начинается с детальной оценки риска ССЗ. Шкалы оценки риска ССО у различных групп онкологических больных были разработаны в небольшом количестве исследований [20, 21]. Ни одна из предложенных шкал не была проверена проспективно, в связи с чем в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к оценке риска ССО [10, 12]. Важной является оценка данных анамнеза заболевания, объективного обследования и состояния насосной функции сердца. При высоком риске развития ССО пациент должен быть обследован кардиологом и при необходимости командой кардиоонкологов.

Рис. 1. ССО: выявление, профилактика и лечение при онкологических заболеваниях. Схема континуума лечения онкологического заболевания, кардиотоксичности и возможного развития ССЗ, в частности СН (Khouri MG с соавт.)



Таблица 1. Исходные ФР развития кардиотоксичности [10, 12]

Существующие болезни миокарда	Демографические и другие сердечно-сосудистые ФР
• СН (с сохраненной и с низкой ФВ) • Бессимптомная дисфункция ЛЖ (ФВ <50% или высокий уровень НУПа) • ИБС (перенесенный ИМ, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, ишемия миокарда) • Умеренная или тяжелая патология клапанов с гипертрофией ЛЖ или поражением ЛЖ • АГ с гипертрофией ЛЖ • Гипертрофическая кардиомиопатия • Дилатационная кардиомиопатия • Рестриктивная кардиомиопатия • Саркоидоз сердца с поражением миокарда • Значимые нарушения ритма (например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии)	• Возраст (<18 лет; >50 лет для тростузамаба; >65 лет для антрациклинов) • Семейный анамнез раннего ССЗ (<50 лет) • АГ • СД • Гиперхолестеринемия
Предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение	ФР, связанные с образом жизни
• Прием антрациклинов • Лучевая терапия грудной клетки или средостения	• Курение • Употребление алкоголя в больших количествах • Ожирение • Малоподвижный образ жизни

Онкологическое заболевание или химиотерапия (особенно антрациклинами) в анамнезе также должны рассматриваться как ФР ССО [16], а пациентов с несколькими ФР, особенно с плохо контролируемым и/или предшествующим ССЗ, следует лечить так же, как и больных с высоким риском [21]. В Меморандуме ESC по лечению онкозаболеваний и сердечно-сосудистой токсичности предложены исходные ФР развития кардиотоксичности, которые следует учитывать при оценке риска ССО (табл. 1).

Обследование пациентов. Необходимо проведение физикального обследования, рентгенологического исследования грудной клетки и оценки функции сердца инструментальными (электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ с оценкой деформации) и лабораторными методами. Следует учитывать несколько важных принципов [10]:

- для продолжающегося скрининга на всем протяжении лечения следует использовать одинаковые методики и/или биомаркеры;
- предпочтительны методики и тесты с наилучшей воспроизводимостью;
- предпочтительны визуализирующие методики, которые позволяют получать дополнительную клиническую информацию (например, функция ПЖ, давление в легочной артерии, функция клапанов, состояние перикарда);
- по возможности предпочтительна высококачественная визуализация без использования радиации.

Если обнаружены незначительные изменения в структуре или функции сердца перед проведением противоопухолевого лечения (например, ФВ ЛЖ на нижней границе нормы), то риск кардиотоксичности потенциально выше [22]. Очень важно выявление субклинических поражений сердца, которые могут повлиять на выбор

химиотерапевтического препарата, назначение кардиопротекторов или увеличение кратности контрольного посещения врача (например, бессимптомная дисфункция ЛЖ) [13].

В соответствии с Соглашением экспертов по мультимодальной визуализирующей оценке взрослых пациентов во время и после лечения онкологического заболевания, отчетом Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (2014) [23] ЭхоКГ является методом выбора для обследования пациентов до, во время и после лечения онкологического заболевания. Точное измерение ФВ ЛЖ должно проводиться лучшей из доступных методик (метод выбора – 3DE, при использовании 2DE – метод Симпсона). GLS является оптимальным показателем раннего выявления субклинической дисфункции ЛЖ (относительное снижение >15% от исходного считается патологическим) и точно предопределяет последующее снижение ФВ ЛЖ [24]. Однако лечение рака не должно останавливаться, прерываться или корректироваться в пользу уменьшения дозы назначаемой химиотерапии только лишь из-за обнаружения впервые сниженной GLS [10].

Также важна оценка при ультразвуковом исследовании сердца следующих показателей [21]:

- диастолической функции ЛЖ (в том числе E/e') [25];
- размера и функции ПЖ, особенно у пациентов, получающих ингибитор тирозинкиназы, дазатиниб (могут приводить к легочной АГ) [26];
- состояния клапанного аппарата, так как возможны исходное поражение клапанов, сопутствующая лучевая терапия, серьезная инфекция и дисфункция сердца вследствие химиотерапии [27, 28];
- состояния перикарда – признаки тампонады, особенно у пациентов с перикардальным выпотом. Необходимо

ФОРСИГА®

препарат №1 среди iSGLT2 для пациентов с СД 2 типа по мнению эндокринологов России²



ГЛЮКОЗА УХОДИТ, РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ



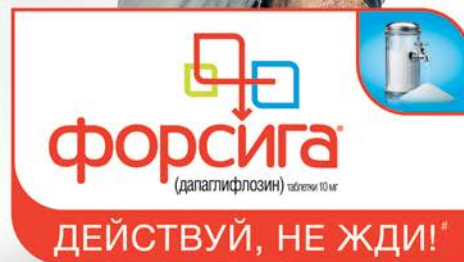
Значимое снижение HbA1c¹



Стабильное снижение массы тела^{1*}



Снижение артериального давления^{1*}



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА™. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига™ (Forsiga™). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ.** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит: дапаглифлозина пропандиола моногидрат 6,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кремния диоксид, магния стеарат, оболочка таблеток: Опалдрай®. **Пленочная оболочка:** титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый. **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:** дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,30 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кремния диоксид, магния стеарат, оболочка таблеток: Опалдрай®. **Пленочная оболочка:** титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый. **ОПИСАНИЕ.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Крупные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. Рыболовьи двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин — мощный конкурент ингибирования (Ki 0,35 нМ), естественный обратный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормоз почечной реабсорбции глюкозы, дапаглифлозин снижает ее реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, добавления к терапии метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «пептидные» препараты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственных взаимодействий»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острой застойной сердечной недостаточности (таким как сердечная недостаточность). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** почечная недостаточность тяжелой степени, инфекция мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига™ с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформин:** рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Краткий обзор профиля безопасности.** Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была сопоставима с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головноекружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследовании дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была сопоставима с таковой (< 5%) в группе плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату инсулина отмечены более высокие частоты гипогликемии. Ничего не предостерегает нежелательные реакции, отмеченные в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей таблицы: очень часто (≥ 1/100), часто (≥ 1/100), нечасто (≥ 1/1000), редко (≥ 1/10000), очень редко (< 1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях. Инфекции и инвазии. Часто:** вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекция мочевыводящих путей. **Нечасто:** вульвовагинальный зуд. **Нарушения метаболизма и питания. Очень часто:** гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Нечасто:** снижение ОЦК, жажда. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Нечасто:** запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Нечасто:** повышенное потоотделение. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани. Часто:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто:** диурез, полиурия. **Нечасто:** никтурия. **Лабораторные и инструментальные данные. Часто:** дислипемия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была сопоставима с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была незначительной, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была сопоставима с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сыровязкую концентрацию электролитов и биохимических функций почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследования по изучению влияния дапаглифлозина на способность в управлении транспортными средствами и механизмами не проводились. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной упаковке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной упаковки защищены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами: на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесен рисунок в виде желтой сетки. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°C, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

¹ При недостаточной компенсации гликемии (HbA1c > 7,5%) на монотерапии (метформин) рекомендовано добавление второго сахароснижающего препарата³

² Препарат Форсига не показан для лечения острого и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

(Ссылка: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014;

2. Номинации и победители премии Russia Pharma Awards [Электронный ресурс] <http://awards.doktormarket.ru/2017/#/results/48213781.doc>; 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.

3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 8-й выпуск, Москва, 2017

определение объема перикардального выпота в соответствии со стандартными методами [29].

Помимо стандартной ЭхоКГ возможно проведение:

- контрастной ЭхоКГ – использование контраста может быть полезным при плохой визуализации эндокарда (в частности, у пациентов с раком молочной железы после мастэктомии и лучевой терапии) и в том случае, когда два смежных сегмента ЛЖ недостаточно хорошо визуализируются на неконтрастных апикальных изображениях [30];
- стресс-ЭхоКГ – у пациентов с промежуточной или высокой вероятностью ИБС (ЭКГ не показательна, при неспособности пациентов выполнять физическую нагрузку), а также тем, кому планируется назначение противоопухолевых препаратов, которые могут вызвать ишемию (фторурацил, бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб) [31, 32];
- радионуклидной ангиокардиографии [33, 34] – данный метод обладает большой точностью при оценке ФВ ЛЖ. Основные недостатки этого метода: наличие лучевой нагрузки и неспособность диагностировать поражение перикарда, клапанов сердца и функции ПЖ;

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – является золотым стандартом при оценке объемов ЛЖ, ПЖ и ФВ ЛЖ [35–37], но имеет ограниченную доступность. МРТ особенно полезна при завершении химиотерапии и/или когда возникает подозрение (или необходимость) сопоставимости оценки ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ и радионуклидной ангиокардиографии. МРТ следует использовать при изучении опухолей сердца, если диагноз констриктивный перикардит остается неопределенным после тщательно проведенной ЭхоКГ [38].

Анализ сердечных биомаркеров (натрийуретических пептидов (НУП), тропонинов) может дополнять описанные выше методики. При этом следует использовать один и тот же анализ при последующих измерениях. Считается, что увеличение уровня сердечных тропонинов является достаточно чувствительным показателем для раннего выявления кардиотоксичности химиотерапии [39–41]. По сравнению с тропонинами уровень НУП является менее показательным в раннем выявлении сердечной дисфункции, связанной с лечением онкологического заболевания [42–44]. При этом рекомендовано использование NT-proBNP для определения ранней кардиотоксичности как дополнение к другим методам оценки [10].

Медикаментозная профилактика (первичная и вторичная). В настоящее время изучение лекарственной, первичной и вторичной профилактики ССО у онкологических больных продолжается. Проведено несколько рандомизированных и наблюдательных исследований по первичной профилактике у пациентов без дисфункции сердца [45]. Основными проблемами являются небольшие размеры выборки, короткая продолжительность

наблюдения и противоречивые результаты. Доказаны кардиопротективные свойства эналаприла, кандесартана, телмисартана [46–48]. Неселективные β -АБ, такие как пропранолол [49], могут усиливать кардиотоксичность при химиотерапии, а карведилол и небиволол обладают кардиопротективными свойствами [50, 51]. Метопролол же обладает нейтральным эффектом [52]. Из статинов только аторвастатин показал эффективность на небольшой выборке пациентов [53]. В исследовании OVERCOME (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies) [54] лечение эналаприлом и карведилолом предотвращало кардиотоксичность у пациентов с раком. Исследование PRADA (Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy) не показало превентивного преимущества бисопролола при кардиотоксичности антрациклинов [48], а MANTICORE-101 (Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research) показало, что бисопролол и периндоприл не предотвращают ремоделирование ЛЖ [55]. Необходимы крупные многоцентровые исследования, которые имели бы твердые конечные точки: симптомная СН и сердечно-сосудистая смерть. Таким образом, не доказано влияние на прогноз β -АБ, блокаторов рецепторов ангиотензина/иАПФ у пациентов с исходно низким риском, получающих кардиотоксические препараты [10, 22].

Согласно рекомендациям по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии (2017) [19] и Меморандуму ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности (2016), стратегия профилактики дисфункции ЛЖ/СН может строиться по двум направлениям: изменение противоопухолевой терапии для снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов.

Возможные профилактические меры:

- ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах;
- использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов) без ущерба эффективности;
- использование липосомальной формы доксорубицина (келикс) при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, при неэффективности, по крайней мере, одной линии предшествующей терапии, при метастатическом раке молочной железы [9];
- отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба;
- коррекция модифицируемых ФР и лечение имеющихся у больного ССЗ согласно принятым для общей популя-

Рис. 2. Оценка риска ССЗ, мониторинга и лечения ССО для пациентов, проходящих химиотерапию (Hermann J. с соавт. [63])

1) ОЦЕНКА РИСКА Риск, связанный с приемом медикаментов Высокий (риск 4): Антрациклины, Циклофосфамин, Ифосфамид, Клофарабин, Герцептин Промежуточный (риск 2): Доцетаксел, Пертузумаб, Сунитиниб, Сорафиниб Низкий (риск 1): Бевацизумаб, Дазатиниб, Иматиниб, Лапатиниб Редкое развитие кардиотоксичности (риск 0): например, Этопозид, Ритуксимаб, Талидомид Исследования: трансторакальная эхокардиография с оценкой продольной деформации, Тропонин Факторы риска, связанные с пациентом • Кардиомиопатия или сердечная недостаточность • ИБС или эквивалент (включая атеросклероз периферических артерий) • Гипертензия • Сахарный диабет • Использование в прошлом или в качестве сопутствующего лечения антрациклинов • Использование в прошлом или в качестве сопутствующего лечения лучевой терапии Суммарный риск по шкале риска кардиотоксичности – CRS (категории риска по риску, связанному с использованием лекарственных препаратов плюс количество факторов риска, связанных с пациентом): CRS > 6: очень высокий, CRS 5–6: высокий, CRS 3–4: промежуточный, CRS 1–2: низкий, CRS 0: очень низкий	
2) РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ Очень высокий риск кардиотоксичности: трансторакальная эхокардиография с деформацией перед каждым циклом, концом, 3–6 месяцев и один год после окончания химиотерапии. Иногда проводятся ЭКГ, анализ на тропонин вместе с эхокардиографией во время химиотерапии Высокий риск кардиотоксичности: трансторакальная эхокардиография с деформацией каждые 3 цикла, по окончании химиотерапии, через год после окончания химиотерапии. Иногда проводятся ЭКГ, анализ на тропонин вместе с эхокардиографией во время химиотерапии Промежуточный риск кардиотоксичности: трансторакальная эхокардиография с деформацией в середине лечения, в конце и через 3–6 месяцев после окончания химиотерапии. Иногда проводятся ЭКГ, анализ на тропонин в середине курса химиотерапии Низкий риск кардиотоксичности: иногда возможно проведение трансторакальной эхокардиографии с деформацией, возможно – ЭКГ, анализ на тропонин в конце курса химиотерапии Очень низкий риск: нет	
3) РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ Очень высокий риск кардиотоксичности: начать с иАПФ/БРА, карведилол и статины, с низких доз, начать химиотерапию через 1 неделю после начала приема этих препаратов, титрация дозы в зависимости от переносимости Высокий риск кардиотоксичности: начать с иАПФ/БРА, +/- карведилол, +/- статины Промежуточный риск кардиотоксичности: обсудить риск и пользу от лекарственных препаратов Низкий риск кардиотоксичности: только мониторинг Очень низкий риск кардиотоксичности: только мониторинг	Применимо как превентивные меры перед и во время/после химиотерапии при выявлении патологии

ции рекомендациям с использованием иАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина и/или β -АБ (предпочтительно карведилол, небиволол);

- применение эналаприла в качестве средства вторичной профилактики при повышении уровня тропонина I на фоне терапии антрациклинами;
- дексразоксан (при его доступности) при метастатическом раке молочной железы, если кумулятивная доза доксорубина составила более 300 мг/м² или эпирубина – 540 мг/м², в случае целесообразности продолжения терапии антрациклинами. Это единственный препарат, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency (EMA)) для профилактики кардиотоксичности антрациклинов, его кардиопротективное действие реализуется за счет предотвращения связывания доксорубина с топоизомеразой 2 β , играющей ключевую роль в кардиотоксическом действии доксорубина [54];
- регулярные аэробные физические нагрузки (3–5 раз в неделю, не менее 20 мин) при терапии антрациклинами;
- контролировать удлинение интервала QT и тахикардию типа «пируэт»: избегать лекарств, пролонгирующих QT; корректировать электролитные нарушения;
- сведение к минимуму лучевой нагрузки на сердце (методики лучевой терапии, щадящие сердце, должны быть ориентированы в сторону снижения дозы облучения и экспонированного объема сердца от региональ-

ной лучевой терапии к лучевой терапии вовлеченных полей и вовлеченных узлов (например, при лимфоме Ходжкина).

Сроки терапии и выбор кардиопротективных средств зависят от самых различных клинических параметров. Если исходный кардиотоксический риск высок вследствие имеющихся ССЗ, предшествующей антрациклиновой химиотерапии или слабо контролируемых сердечно-сосудистых ФР, то следует добиться строгого контроля ФР и рассмотреть назначение профилактических кардиопротективных средств [10].

При субклинической сердечной дисфункции в ряде исследований [47] продемонстрирована эффективность β -АБ и эналаприла [46, 56]. Доказано, что при симптомной СН или значительном снижении ФВ ЛЖ [согласно рекомендациям Американского общества по ЭхоКГ >10% от исходного или до значения нижнего предела (ФВ ЛЖ <53%)] должна быть начата терапия СН иАПФ и β -АБ [10, 12, 19, 57, 58]. Продолжаются исследования по профилактике и лечению ССО: валсартан/сакубитрил [59] и ивабрадин [60, 61] могут быть использованы для лечения СН и систолической дисфункции миокарда у онкологических больных. Сообщалось о кардиопротективной роли ранолазина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 [62].

Hermann J. с соавт. в 2014 г. была предложена схема оценки риска ССЗ, мониторинга и лечения ССО для пациентов, проходящих химиотерапию (рис. 2), которая может использоваться на практике [63].

Немедикаментозная профилактика. Рекомендуется здоровый образ жизни, включая правильное питание [64, 65], отказ от курения, регулярные физические упражнения, контроль за массой тела [10]. Аэробные физические упражнения считаются перспективной нелекарственной стратегией профилактики и/или лечения кардиотоксичности, обусловленной химиотерапией. Изучались пешие и велосипедные прогулки вплоть до значительного уровня интенсивности, и положительное влияние оказалось более выраженным при большей интенсивности нагрузки, но не до степени изнеможения, которое абсолютно недопустимо [66]. Обзор 56 исследований, включавших 4826 участников, показал улучшение качества жизни и физических возможностей пациентов в ходе реализации программы физических тренировок и после них [67].

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что в настоящий момент профилактика ССО у онкологических больных активно изучается. По нашему мнению, важными являются:

- разработка определенного порядка стратификации профиля риска развития ССО у онкологических пациентов. Это облегчит взаимодействие между врачами разных специальностей и поможет в принятии правильного решения о назначении лечения и планировании дальнейшего наблюдения;
- проведение рандомизированных исследований по оценке эффективности первичной и вторичной профилактики ССО, в том числе у пациентов с низким риском;
- создание новых кардиопротекторов для профилактики ССО у онкологических пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Куликов Е. П., Рязанцев М. Е., Зубарева Е. П., Судаков И. В., Каминский Ю. Д., Судаков А. И. и др. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в рязанской области в 2004–2014 годах. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2015;23 (4):109–15. [Kulikov E. P., Ryazantsev M. E., Zubareva E. P., Sudakov I. B., Kaminskiy Yu. D., Sudakov A. I. et al. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in the Ryazan region 2004–2014. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2015;23 (4):109–15.]. DOI: 10.17816/PAVLOVJ20154109–115
- Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник. – М.: Росстат; 170 с. [Health in Russia. 2017: statistical compendium. – М.: Rosstat, 2017. – 170 p.]. ISBN978-5-89476-448-1
- Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; Редакторы: Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Kaprin A. D., Stalinskiy V. V., Petrova G. V. – М.: MNIO them. P. A. Herzen – branch FGBU “NERC” Ministry of health of Russia, 2017. – 250p.]. ISBN 978-5-85502-227-8
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer. 2013;49 (6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012;62 (4):220–41. DOI: 10.3322/caac.21149
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. New England Journal of Medicine. 2006;355 (15):1572–82. DOI: 10.1056/NEJMsa060185
- Limat S, Daguindau E, Cahn J-Y, Nerich V, Brion A, Perrin S et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2014;39 (2):168–74. DOI: 10.1111/jcpt.12124
- Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The Frequency and Severity of Cardiovascular Toxicity from Targeted Therapy in Advanced Renal Cell Carcinoma Patients. JACC: Heart Failure. 2013;1 (1):72–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.09.001
- Семиглазова Т. Ю., Телетаева Г. М., Козьявин Н. А., Загати-на А. В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017;13 (3):17–27. [Semiglazova T. Y., Teletaeva G. M., Koz'yavin N. A., Zagatina A. V. Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist. Tumors of female reproductive system. 2017;13 (3):17–27.]. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-17-27
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37 (36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
- Ewer MS, Ewer SM. Erratum: Cardiotoxicity of anticancer treatments. Nature Reviews Cardiology. 2015;12 (11):620–620. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.133
- Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;3 (143):105–39. [2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the esc committee for practice guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2017;3 (143):105–39.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-105-139
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography. 2014;27 (9):911–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G. Cardio-oncology: A new medical issue. ecanermed-icalscience. 2009; DOI: 10.3332/ecancer.2008.126
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102 (1):14–25. DOI: 10.1093/jnci/djp440
- Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31 (29):3673–80. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3205

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра^{1,2}



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижении риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{1,2,3,4}



Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИР⁵



Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата^{3,3,4}



Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто®^{6,3,4}

¹ По сравнению с варфарином ² Выводимый риск инсульта (по шкале CHA₂DS₂-b₂ в баллах) и кровотечения (по шкале HAS-BLED в баллах) ³ Препараты Ксарелто® имеют и зарегистрированы по показателям эффективности и безопасности в системной терапии фибрилляции предсердий на основании данных проспективных исследований ⁴ При Ксарелто® 30–45 мг/сутки риск Ксарелто® 35 мг/сутки, при Ксарелто® 30 мг/сутки Ксарелто® 30 мг/сутки ⁵ В мета-анализе исследования, включившем в исследование пациентов с фибрилляцией предсердий, риск ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИР⁵ ⁶ ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ПОАК – группа вчерашних пациентов с острым коронарным синдромом, РКИР – рандомизированное исследование Ксарелто® по сравнению с варфарином

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии.

Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии. Ксарелто® (Ривароксабан) – препарат для профилактики и лечения тромбозов и эмболии.

17. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2009;8 (2):191–202. DOI: 10.1517/14740330902733961
18. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M et al. Cancer Therapy-Induced Cardiac Toxicity in Early Breast Cancer: Addressing the Unresolved Issues. *Circulation*. 2012;126 (23):2749–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560
19. Виценья М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2017;496–513. [Vitsenya M.V., Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G., Sycheva E.A. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of anticancer drug therapy. *Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO*. 2017. P. 496–513.]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-496-513
20. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT et al. Individual Prediction of Heart Failure Among Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33 (5):394–402. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1373
21. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk Prediction Model for Heart Failure and Cardiomyopathy After Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3 (1): e000472 – e000472. DOI: 10.1161/JAHA.113.000472
22. Fernández AE. Chemotherapy-induced dysfunction. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2017;14 (40)
23. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014;15 (10):1063–93. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192
24. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26 (5):493–8. DOI: 10.1016/j.echo.2013.02.008
25. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2008;10 (2):165–93. DOI: 10.1093/ejehocard/jep007
26. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125 (17):2128–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921
27. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33 (19):2451–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109
28. 2006 writing committee members, Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Faxon DP et al. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;118 (15): e523–661. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748
29. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Boggaert J et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2015;36 (42):2921–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
30. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21 (11):1179–201. DOI: 10.1016/j.echo.2008.09.009
31. Writing/steering committee members, Douglas PS, Carr JJ, Cerqueira MD, Cummings JE, Gerber TC et al. Developing an Action Plan for Patient Radiation Safety in Adult Cardiovascular Medicine: Proceedings from the Duke University Clinical Research Institute/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Think Tank Held on February 28, 2011. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5 (3):400–14. DOI: 10.1161/HCI.0b013e318252e9d9
32. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (24):2231–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050
33. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, Bonow RO, Myers CE, Barr LH et al. Doxorubicin cardiotoxicity: assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Annals of Internal Medicine*. 1981;94 (4 pt 1):430–5. PMID: 7212498
34. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Mantunga A et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *The American Journal of Medicine*. 1987;82 (6):1109–18. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90212-9
35. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105 (2):162–7. PMID: 11790695
36. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, Francis SA et al. Left Ventricular Mass in Patients with a Cardiomyopathy After Treatment With Anthracyclines. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110 (11):1679–86. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.07.040
37. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2004;6 (4):727–65. PMID: 15646878
38. Klein AL, Abbata S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26 (9):965–1012. e15. DOI: 10.1016/j.echo.2013.06.023
39. Cardinale D, Sandri MT. Role of Biomarkers in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;53 (2):121–9. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.04.002
40. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Annals of Hematology*. 2003;82 (4):218–22. DOI: 10.1007/s00277-003-0615-3
41. Cardinale D. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109 (22):2749–54. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
42. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2011;105 (11):1663–8. DOI: 10.1038/bjc.2011.439
43. Knobloch K, Tepe J, Lichtinghagen R, Luck HJ, Vogt PM. Monitoring of cardiotoxicity during immunotherapy with Herceptin using simultaneous continuous wave Doppler depending on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Clinical Medicine (London, England)*. 2007;7 (1):88–9; author reply 89. PMID: 17348585
44. Knobloch K, Tepe J, Rossner D, Lichtinghagen R, Luck HJ, Busch KH et al. Combined NT – pro-BNP and CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) in epirubicin and liposomal doxorubicin

- cin therapy. *International Journal of Cardiology*. 2008;128 (3):316–25. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.182
45. Pun SC, Neilan TG. Cardioprotective Interventions: Where Are We? [Internet]. 2016. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/07/21/07/28/cardioprotective-intervention>
 46. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civel li M et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotox icity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhi bition. *Circulation*. 2006;114 (23):2474–81. DOI: 10.1161/CIRCU LATIONAHA.106.635144
 47. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessì M, Madeddu C et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmi sartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *American Heart Journal*. 2010;160 (3):487. e1–487. e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.037
 48. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer ther apy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *European Heart Jour nal*. 2016;37 (21):1671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022
 49. Bernstein D, Fajardo G, Zhao M, Urashima T, Powers J, Berry G et al. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by β-adrenergic receptor subtypes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289 (6):H2441–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00005.2005
 50. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A et al. Pro tective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardio myopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48 (11):2258–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
 51. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-in duced cardiomyopathy: A randomized control study. *International Journal of Cardiology*. 2013;167 (5):2306–10. DOI: 10.1016/j.ij-card.2012.06.023
 52. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospec tive, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month fol low-up. *American Journal of Hematology*. 2010;85 (11):894–6. DOI: 10.1002/ajh.21840
 53. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S et al. Ef ficiency of Atorvastatin in the Protection of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58 (9):988–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.025
 54. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-In duced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61 (23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
 55. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-On cology Research (MANTICORE 101 – Breast): A Randomized Tri al for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35 (8):870–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.7830
 56. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardio toxic chemotherapy and cardioprotection. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014;15 (3):324–31. DOI: 10.1093/ehjci/jet159
 57. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardiopro tective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008; (2):CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub3.
 58. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Overexpressing Breast Can cer: NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23 (31):7811–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.4091
 59. Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, Boggarapu S, Sunkara G. Cli nical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017;56 (12):1461–78. DOI: 10.1007/s40262-017-0543-3
 60. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010;376 (9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
 61. Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.А., Школьник Л.Д., Вар лан Г.В., Гендлин Г.Е. и др. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антра циклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13 (2):184–90. [Vasyuk Yu. V., Nesvetov V. V., Shkolnik E. L., Shkolnik L. D., Varlan G. V., Gendlin G. E. et al. Possibilities of ivabradine, a selective inhibitor of ion f-channels of sinus node, in prevention of anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13 (2):184–90.]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-184-190
 62. Cadeddu C, Mercurio V, Spallarossa P, Nodari S, Triggiani M, Monte I et al. Preventing antineoplastic drug-related cardiomyopathy: old and new therapeutic strategies. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016;17: e64–75. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000382
 63. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and Management of Patients with Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89 (9):1287–306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013
 64. Norman HA, Butrum RR, Feldman E, Heber D, Nixon D, Picciano MF et al. The Role of Dietary Supplements during Cancer Therapy. *The Journal of Nutrition*. 2003;133 (11):3794S–3799S. DOI: 10.1093/jn/133.11.3794S
 65. Якушин С. С., Филиппов Е. В. Основные направления первичной профилактики ССЗ. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2014; (4):55–68. [Yakushin S. S., Filippov E. V. The main directions of the primary prevention of cardiovascular disease. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2014;4:55–68.]
 66. Hayes SC, Spence RR, Galvão DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: Optimising cancer outcomes through exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2009;12 (4):428–34. DOI: 10.1016/j.jsams.2009.03.002
 67. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; DOI: 10.1002/14651858.CD008465.pub2

Материал поступил в редакцию 05/06/2018

Аронов Д. М.

ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ В РОССИИ

Ключевые слова: кардиореабилитация, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда

Ссылка для цитирования: Аронов Д. М. История развития кардиореабилитации в России. Кардиология. 2018;58(S11):14–21

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлена история становления кардиореабилитации больных, перенесших острый инфаркт миокарда, острые коронарные состояния, операции на сердце и сосудах и внутрисосудистые вмешательства. Описаны этапы и физиологические основы применения данного вида лечения.

Aronov D. M.

National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990, Russia

HISTORY OF CARDIAC REHABILITATION IN RUSSIA

Keywords: cardiac rehabilitation, cardiovascular diseases, myocardial infarction

For citation: Aronov D. M. History of cardiac rehabilitation in Russia. Kardiologiia. 2018;58(S11):14–21

SUMMARY

The review presents the history of establishing cardiac rehabilitation for patients who have had acute myocardial infarction, acute coronary conditions, cardiac and vascular surgery, and intravascular interventions. Stages and physiological basis of this treatment are described.

Текущий год ознаменован пятидесятилетием создания и внедрения в нашей стране совершенно нового направления в медицине – реабилитации больных острым ИМ (ОИМ), а в последующем и других групп больных, перенесших острые коронарные состояния, операции на сердце и сосудах, а также внутрисосудистые вмешательства. Инициатором этого направления был директор Института кардиологии АМН СССР академик Е. И. Чазов, ответственным исполнителем – старший научный сотрудник института Д. М. Аронов.

Период внедрения кардиореабилитации отмечен выдающимся прогрессом в выявлении причин эпидемического распространения ИБС, обусловившего высочайшую смертность населения мира, в том числе в СССР. Опасная ситуация стимулировала научный медицинский мир сосредоточиться на развитии новых концепций и методов лечения в клинической кардиологии. В 60-х годах прошлого века были созданы блоки интенсивного наблюдения для больных с острой сердечной патологией, оснащенные приборами для мониторингирования ЭКГ и других важных параметров состояния больного, появился класс новейших лекарственных средств, включая тромболитики, для лечения ОИМ и его осложнений.

Новый характер клинического мышления у постельного инфарктного больного и новые методы его лечения не могли не коснуться такого аспекта, как темпы активизации больных острым ИМ и продолжительности их стационарного лечения. Концепция максимального покоя

при ОИМ и некоторых других заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также связанная с ним длительная иммобилизация больных, безраздельно господствовавшая в медицине вплоть до 60-х годов XX века, на фоне бурно развивающейся кардиологии стала явным анахронизмом. Вместе с тем случилось так, что именно в середине XX века стало известно об отрицательных последствиях синдрома гиподинамии (гипокинезии), развивающихся вследствие отсутствия или недостаточности физической активности. Длительная иммобилизация больных при ОИМ и дальнейшее значительное ограничение активности больных явно противоречили новым тенденциям бурно развивающейся кардиологии и пониманию роли необходимой и допустимой физической активности. Удивительным является то, что дозированная двигательная активность и тренировки как первоначальные частные элементы реабилитации быстро трансформировались во всеобъемлющую идеологию комплексной поэтапной реабилитации и вторичной профилактики, при которой двигательная активность является одним из важных элементов. Проблема гиподинамии (гипокинезии) стала еще более острой, когда началась эра космических полетов. Зарождающаяся космонавтика предусматривала возможность длительного пребывания человека в космическом пространстве в условиях невесомости и вынужденного ограничения физической активности из-за малых габаритов космического корабля. Появилась необходимость изучения реакции молодых здоровых

людей на имитацию невесомости и на продолжительную гиподинамию. Конечно же, эти задачи могли решаться только в земных условиях. Всесторонне изучалась реакция организма здоровых добровольцев на длительное (3 недели и более) укладывание на строгий постельный режим. К немалому удивлению исследователей было выявлено, что за период вынужденного покоя у молодых здоровых людей происходят выраженные изменения всех органов и систем организма. Особенно впечатляющими оказались изменения сердечно-сосудистой системы.

Иначе говоря, концепция строгого физического ограничения больных ОИМ резко контрастировала с динамичной, стремительно развивающейся кардиологией и, как ни странно, с космической медициной.

Наибольший вклад в формирование современной концепции ранней, с первых дней ОИМ, активизации больных ОИМ внес американский кардиолог Levine S.A. [1] решительно отказавшийся от консервативной тактики длительной иммобилизации и рекомендовавший лечение больных в кресле. В одной из своих статей он назвал мифом якобы оберегающий миокард эффект строгого постельного режима для кардиологических больных [2].

Ниже следующие данные цитируются по книге «Реабилитация больных ИБС» Шхвацабая И.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П. Москва, «Медицина», 1978 г. 320 стр. [3].

Еще в 1933 г. Абдуллаев Д.М., Мясников А.А. [4] установили, что при переходе из горизонтального положения в сидячее у здоровых людей происходит уменьшение объема крови в легких. Знал ли об этом доктор Levine S.A. неизвестно, но именно он впервые предложил лечение больных ИМ и СН в кресле. Сам он вспоминал, как внезапно эта идея осенила его, когда он обратил внимание на пациента с ИМ, лежавшего в кислородной палатке, получавшего ртутное мочегонное и морфин, но, тем не менее, задыхавшегося от отека легких. Промелькнула мысль – почему отек поразил легкие, а не ноги? И его осенило – нужно посадить больного на кровати ногами вниз и жидкость по законам гравитации устремится вниз. Так он и сделал. Через полчаса состояние больного значительно улучшилось, одышка ослабла. В последующие дни мочегонное действовало активнее. Больной был выписан и наблюдался еще в течение нескольких лет [5]. Так появилось лечение больных ИМ в кресле, перечеркнувшее концепцию режима покоя при этом заболевании.

В последующие годы Levine S.A. вместе с будущим лауреатом Нобелевской премии Lowm B. сообщили подробные сведения о ближайших и отдаленных результатах лечения 81 больного ИМ (преимущественно осложненного течения) в кресле. Больничная летальность составила 9,9%. Результат лечения у большинства был оценен



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



 **акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) Novambr 14, 2010

3 - Udelson.JF. Et d., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

как «хороший» или «очень хороший». Осложнения болезни наблюдались лишь у 6 человек, «застывший» подъем сегмента ST отмечался у 5 больных, у одного из них была рентгенологически обнаружена аневризма сердца. Средняя длительность лечения в стационаре составила 24 дня. В течение 2 лет от начала болезни умерли 17 (20,4%) из 73 больных. При повторном обследовании 42 больных у 8 из них авторы наблюдали подъем сегмента ST, хотя рентгенологически аневризма сердца была выявлена лишь у одного больного [6].

Mitchell с соавт. [7] у больных ОИМ изучали реакцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем на само пересаживание из кровати в кресло. Было выявлено очень незначительное снижение АД и небольшое учащение сердцебиений. Иначе говоря, было показано, что ближайшие и отдаленные результаты лечения в кресле благоприятны, а само пересаживание в кресло ничуть не обременяет сердце.

Таким образом, этот реальный, но почти анекдотический эпизод, сохранивший жизнь одного человека, послужил толчком к коренному изменению взглядов на режим двигательной активности при ОИМ и дал возможность сохранить жизни и изменить судьбу миллионов других больных.

Парадоксальный, на первый взгляд, смысл обнаруженного Levine S.A., Lown B. феномена с гемодинамической точки зрения ясен. В положении лежа венозный возврат крови к сердцу больше, чем в вертикальном положении. Соответственно этому увеличиваются объем нагнетаемой сердцем крови и работа сердца. Эта закономерность характерна не только для состояния покоя, она сохраняется и при выполнении различных нагрузок. При перемене положения тела из горизонтального в вертикальное сосуды нижних конечностей в расслабленном состоянии вмещают дополнительно 300–800 мл крови. При этом объем крови в сердце и в легких уменьшается примерно на 20%. Разница в величине минутного объема при перемене положения составляет 1–2,7 л/мин, снижение же ударного объема в вертикальном положении исследуемого может достигать 40% и более по сравнению с показателем в положении лежа. Установлено, что при выполнении нагрузки в положении сидя минутный объем сердца примерно на 2 л/мин меньше, чем при выполнении той же работы лежа. При исследовании гемодинамики в состоянии steady state в положении больных лежа на спине и через 30 мин после перевода их в сидячее положение было установлено, что ударный объем при этом уменьшился на 18,5 см³, минутный – на 123,8 см³, объем крови в легких – на 186 см³, а работа сердца уменьшилась на 23% от исходного [8]. Таким образом, предположение о разгрузке сердца вследствие уменьшения венозного возвра-

та крови к сердцу в сидячем положении больного ИМ вполне подтвердилось. Позднее аналогичные исследования проводил Groden B.M. с соавт. [9] и получил сходные результаты.

При изучении энергозатрат у больных ОИМ при выполнении ими различных видов физической нагрузки в положении лежа на спине, сидя в кровати, и сидя в удобном кресле с подлокотниками оказалось, что при неподвижном пребывании в удобном кресле больные затрачивают на 10% меньше энергии, чем при неподвижном лежании на спине. Причем в положении сидя в кресле сердечный индекс составил 86% от уровня этого же показателя, измеренного в положении больного лежа на спине. В то же время в положении сидя в кровати с согнутыми под углом 45° коленями сердечный индекс равнялся 110% от величины этого показателя при лежачем положении. Следовательно, нагрузка на сердце в положении лежа и сидя в кровати с согнутыми ногами больше, чем при пребывании больного в кресле [10].

Возникает вопрос, каким образом такая иррациональная концепция, как строгий постельный режим при ОИМ, могла овладеть умами выдающихся врачей и просуществовать почти до середины 80-х годов?

Концепция максимального покоя не была обоснована доказательными результатами клинических исследований. Она сложилась на основе допущения того, что покой при ИМ действует также, как покой при переломе кости или повреждении сустава, которые необходимо иммобилизовать. Хорошо известно, что с давних пор врачи руководствовались постулатом о важнейшем значении покоя для пораженного органа. Эта же концепция, возведенная в абсолют, стала применяться и при ИМ. Чтобы современному врачу документально представить, что требовалось от больного ИМ и от врачей при ОИМ, я позволю себе цитаты из известнейшего до конца прошлого века учебника Е.М. Тареева «Внутренние болезни» [11]: «Больному ИМ необходим тщательный уход при абсолютном постельном режиме, не допуская самых незначительных активных его действий». И еще: «Больные соблюдают строгий постельный режим в течение 6–8 недель в зависимости от величины инфаркта...», через 6–8 недель полного покоя в последующие 2–3 недели больной переходит на комнатный режим и ему нельзя выходить за пределы комнаты «...сначала он садится в постели, затем встает к обеденному столу...». При аневризме сердца постельный режим рекомендовался до 4–6 месяцев и более. Для описания режима больных ОИМ А.Л. Мясников, по праву считающийся отцом отечественной кардиологии, пользовался примерно этими же словами и сроками [12]. Следует добавить, что при лежачем положении больному рекомендовалось в течение трех недель обходиться без поворотов и при-

сживания. Мочеиспускание и дефекация производились в том же положении.

Весьма курьезно сегодня воспринимается тот факт, что существенное «подкрепление» концепции абсолютного покоя при ОИМ пришло из психиатрической клиники. Среди 22 психически больных, умерших от нераспознанного ИМ и, следовательно, не соблюдавших режима ограничения физической активности, в 16 случаях был обнаружен разрыв миокарда [13]. В отсутствие какой-либо терапии ОИМ врачам не оставалось ничего другого, кроме как уповать на режим строгого и длительного покоя, которым медицина пользовалась с древних времен. Считалось, что это может помочь в предупреждении разрыва миокарда в месте некроза.

В СССР «период неподвижности» при ИМ затянулся до середины 80-х годов прошлого века.

Наибольшее влияние на развитие реабилитационного направления в кардиологии оказала Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). В 1964 г. состоялось историческое заседание экспертов ВОЗ, посвященное комплексному решению всех вопросов, связанных с кардиореабилитацией [14]. Докладчиком был американский профессор Hellerstein Н. К. В его выступлении не только были даны определение реабилитации кардиологических больных, но и впервые были четко изложены принципы и практические методы реабилитации при различных ССЗ, методы контроля, а также содержались рекомендации по организации и системы служб реабилитации. Основной являлась концепция ранней активизации больных и назначение различных физических упражнений при постепенно расширяющейся двигательной активности не только в остром периоде заболевания, но и в последующие годы жизни больного. Кроме того, были представлены новый подход к оценке физической и профессиональной работоспособности и методы раннего возвращения больного к труду. Впервые обсуждались социальные и микросоциальные вопросы (взаимоотношение больного и его окружения, государственная и общественная поддержка больного, взаимоотношения больного и работодателя). Большое внимание уделялось обучению и подготовке специалистов по кардиореабилитации и организации соответствующих служб.

Это был первый и главный документ, посвященный данной проблеме. Именно после выхода в свет материалов заседания экспертов ВОЗ термин «реабилитация больных с ССЗ», предложенные методы, пути и организационные формы реабилитации весьма быстро распространились по всему миру и стали активно внедряться в практику.

В успешном развитии кардиологической реабилитации определенную роль сыграло то, что доктор White P. D., самый популярный в США кардиолог и лечащий врач пре-

зидента Д. Эйзенхауэра, рекомендовал ему во время обострения болезни сердца активный двигательный режим. Это стало известно не только врачам, но имело резонанс среди населения США, что стимулировало и тех и других к отходу от консервативных представлений и пропаганде физической активности населения, в том числе и больных с заболеваниями сердца.

Оперативно среагировало и Министерство здравоохранения Советского Союза. В 1968 году оно поручило Институту кардиологии АМН СССР (директор – академик Е. И. Чазов) в опытный порядок осуществлять раннюю активизацию больных ОИМ и переводить их прямо с больничной койки в специально созданные отделения для долечивания в санаторных условиях. В этом же году в Институте кардиологии АМН было создано первое в стране кардиологическое отделение реабилитации, которое сыграло ведущую роль в разработке и внедрении реабилитации больных с ССЗ. Ответственным исполнителем был старший научный сотрудник института Аронов Д. М.

Параллельно в подмосковном кардиологическом санатории «Подлипки» было создано первое отделение реабилитации, куда переводились больные ОИМ прямо с больничной койки Института кардиологии АМН СССР.

Нами еще в начале 80-х годов прошлого века [15] была предложена и применяется до сего времени регламентация двигательной активности больных ОИМ в зависимости от динамики ОИМ и функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы.

Предусматривалась семиступенчатая система двигательной активности, начиная со стационара (первый этап), далее в отделении реабилитации кардиологического санатория (второй этап). В методических рекомендациях по поэтапной реабилитации больных ОИМ и установившихся к тому времени сроках перевода больных в отделение реабилитации местных кардиологических санаториев первые три ступени двигательной активности относились к острому и подострому периодам ИМ, т.е. выполнялись в кардиологическом стационаре. Это было вполне приемлемо, потому что в то время среднее количество койко-дней при ОИМ превышало 30 дней. Чтобы воспользоваться возможностью посещать необходимые корпуса санатория больным приходилось преодолевать в день по 1–1,5 км в зависимости от расположения его построек. Конечно, при невозможности проделывать этот путь больным предоставлялся режим обслуживания в спальнях корпусах. Таким образом реабилитация просто превращалась в пребывание как бы в загородном филиале стационара. Конечно, это противоречило задачам отделения реабилитации, к тому же больной мог быть возвращен в больницу, из которой его перевели в санаторий. Поэтому приказ министра здравоохранения, регла-

ментировавший критерии перевода больного в отделение реабилитации, четко указывал на то, что больной должен быть способным на самообслуживание и мог без стенокардии, одышки и других неприятных ощущений подняться на один этаж и пройти за день медленным или средним шагом 1000–1500 м.

В соответствии с этими вполне обоснованными требованиями больные ОИМ в стационарах постепенно осваивали три ступени двигательной активности, что действительно требовало не менее 1 месяца. Больной, поступивший на реабилитацию в санаторий в соответствии с вышеприведенными критериями, имел возможность без опасности для здоровья совершать переходы от корпуса к корпусу для выполнения назначений врача и, что особенно важно, воспользоваться пешеходными маршрутами для дозированной ходьбы, участвовать на досуге в играх и развлечениях с небольшой нагрузкой. Это позволяло ему за 24 дня пройти пятую ступень двигательной активности, что соответствовало критериям II ФК стенокардии по канадской классификации.

Отделения реабилитации санаториев были полностью готовы к выполнению своих обязанностей по реабилитации. Врачи проходили стажировку по кардиореабилитации под руководством специалистов Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР в сотрудничестве с Управлением курортами профсоюзов. В реабилитационном отделении санатория предусматривалась палата интенсивной терапии; специальный медперсонал готовился на местах. Иначе говоря, в стране реально существовала достаточно эффективная система кардиореабилитации на стационарном и санаторном этапах.

Как было указано, ранее повсеместно применялся строгий постельный режим, к которому и врачи и население относились очень серьезно. Люди были уверены, что даже небольшая нагрузка при ОИМ может оказаться опасной. Некоторые врачи, помещая родственника с ОИМ в институт кардиологии, просили действовать по прежней методике. Разом взять и отменить этот злополучный режим неподвижности было невозможно. В связи с этим для изменения ситуации было решено провести клиническое исследование по сопоставлению результатов ведения больных ОИМ с результатами сокращающихся сроков расширения режима активности больных и перевода их в реабилитационное отделение санатория «Подлипки». Потребовалось 5 лет для разработки проблемы быстрой активизации больных. Результаты оказались достаточно положительными.

На рисунке 1 представлены заключительные данные о сроках активизации больных по старой и новой версиям. Как видим, по старой версии строгий постельный режим соблюдался в течение 24 дней,

Рис. 1. Сравнительная оценка результатов медленной и быстрой активизации больных ОИМ, госпитальный период (n=436), Шхвацабая И. К., Аронов Д. М., Зайцев В. П.; Москва «Медицина» 1978 г., 320 стр.* [3]

	Первый год наблюдения				Через два года наблюдения				
	Неосложненное течение	Повторный ИМ	СН	Аритмия	ХСН	Повторный ИМ	Госпитализация	Возврат к труду	Смерть
Активизация									
Быстрая, %	72	8	1	18	21	10	34	70	9
Р	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05
Медленная, %	35	18	11	33	26	6	45	50	13

* – более подробные данные о результатах исследования можно найти в указанной нами монографии.

Рис. 2. Эффективность санаторной реабилитации больных, перенесших ОИМ (n=12273) [16]

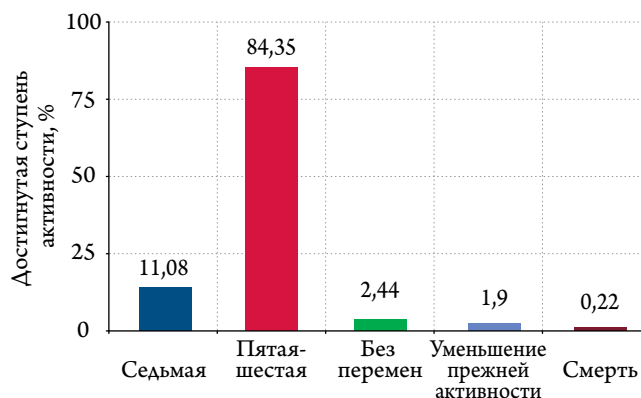
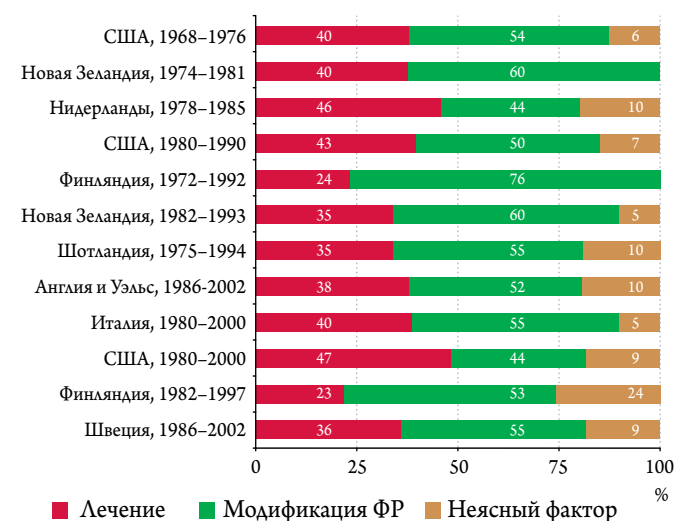


Рис. 3. Вклад медикаментозного и немедикаментозного методов лечения в снижение смертности от ИБС в различных популяциях в различные периоды времени (адаптировано из [19])





Вторая когорта состояла из лиц с ФР. У них изучали эффективность немедикаментозных методов (модификация ФР, включая отучение от курения и переход больного на антиатеросклеротическую диету, увеличение ежедневной физической активности (ФА) и физические тренировки (ФТ), обучение больных в различных «школах для больных...». Выявилось, что медикаментозное лечение и хирургическая помощь больным ИБС оказывают в совокупности положительный эффект от 23 до 47% больных. Чистый клинический эффект от немедикаментозных методов в подавляющем большинстве исследований (в 9 из 11) превосходил эффективность медикаментозного лечения. Кроме того, был выявлен не совсем ясный эффект не идентифицированного фактора, который в 9 исследованиях из 11 вносил положительный эффект в пределах до 10% [18].

На рисунке 3 представлены собранные воедино результаты крупных национальных программ. Красным цветом обозначены результаты классических медикаментозных и хирургических методов лечебного воздействия («Лечение»). Зеленым цветом обозначены результаты работ по борьбе с ФР («Профилактика»). В этой когорте широко использовались немедикаментозные методы, указанные выше. Вероятнее всего, для достижения целевых уровней АД при наличии артериальной гипертензии и ХС при атерогенных гипер-, дислипидемиях использовались и лекарственные средства. Желтым цветом обозначены спонтанно появившиеся положительные эффекты, которые не идентифицированы по механизмам профилактического воздействия. Видно, что величина этих эффектов достигает 10% за единственным исключением – финского исследования IMPAST 1982–1997 гг. В этом исследовании неутонченный положительный эффект равнялся 24%. Обращает на себя внимание то, что сопоставление цифр эффективности «Лечения» и «Профилактики» явно выше в когорте лиц с ФР. Исключением являются результаты исследования в Голландии за 1978–1985 гг. (46% против 44%) соответственно и в США за 1980–2000 гг. (47% против 44%). Впрочем, разница незначительна – 2 и 3%, соответственно в Голландии и США ($p > 0,05$).

Основной вывод из этого мета-анализа очень важен: «Лечение» больных традиционными методами (назначение лекарств + хирургические вмешательства) дает меньший клинический эффект, чем воздействие немедикаментозными методами среди практически здорового населения с ФР («Профилактика»). Открытие этого факта имеет громадное значение. Когорта населения, серьезно занимающаяся борьбой с ФР, значительно выигрывает в состоянии здоровья по сравнению с больными, которые годами лечатся у врачей с гораздо меньшим эффектом и с большими финансовыми затратами. Следует добавить, что представленный уникальный мета-анализ стал широко

известным в связи с включением его в рекомендации Европейского общества кардиологов в 2012 г. [19]. А сам материал взят из статьи Di Chiara с соавт. [18].

Рассматриваемый крупнейший мета-анализ по изучению результатов вторичной профилактики с высокой точностью показывает нам огромные терапевтические возможности комплекса немедикаментозных вмешательств в медицине. Переоценить их роль невозможно. Но до сих пор они, к сожалению, практически не используются.

Поскольку программы кардиореабилитации включают в себя все возможные немедикаментозные методы лечебной помощи и обязательно используются в современной медикаментозной терапии, легко можно понять, почему так высока эффективность кардиореабилитации. Причем такие медицинские методы, как обучение больных повышению комплайенса и мотивированности в активном участии в различных программах кардиореабилитации предоставляются больным в количестве и качестве, многократно превосходящем то, что может дать во время своего приема участковый врач или даже опытный специалист. Программы кардиореабилитации, предусматривают в «Школах для больных...» до 10 получасовых занятий, а врач на приеме – несколько минут (во всяком случае, менее пяти). Имеет значение и степень знаний специалистов, ведущих занятия в «школах для больных...», и участковых врачей.

В настоящее время кардиореабилитация в России находится в промежуточном состоянии от застоя к развитию, хотя в России был принят Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 №323-ФЗ. Статья 40 закона посвящена медицинской реабилитации. Закон гарантирует предоставление реабилитационной помощи при острых и тяжелых состояниях у неврологических, кардиальных, онкологических, травматологических больных, а также в перинатологии.

Как показывает пятилетний пилотный проект, организованный сотрудниками ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России [20], за 4 года существования пилотного проекта достигнуты некоторые успехи в выполнении задач кардиореабилитации на госпитальном этапе. Менее успешны достижения в организации второго этапа кардиореабилитации и нет никаких сдвигов в создании наиболее продолжительного и важного третьего этапа кардиореабилитации. Тем не менее следует отметить, что в последние годы созданы и продолжают создаваться национальные рекомендации по реабилитации и вторичной профилактике больных ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [21], после коронарного шунтирования [22]. Готовятся рекомендации по другим вопросам кардиореабилитации. Начинают действовать образовательные циклы для подготовки кардиологов-реабилитологов, врачей и методи-

стов ЛФК. В организационном плане рассматриваются «дорожные карты» по плановому созданию инфраструктуры кардиореабилитации, предоставление реабилитационным учреждениям оборудования и оснащения, подготовка соответствующих кадров.

Внедрение Государственной поэтапной системы реабилитации больных ОИМ в здравоохранение СССР произошло в 1980–1981 гг. Первые же экспериментальные клинические работы по реабилитации, как извест-

но начинались в 1968 г. То есть потребовалось 12 лет для внедрения в стране новой системы кардиореабилитации. Поскольку у нас уже имеется достаточный опыт по кардиореабилитации и существует некоторая инфраструктура, а теоретические и методологические вопросы уже давно решены, создание новой, более совершенной системы кардиореабилитации представляется вполне ожидаемым и крайне необходимым для всего российского здравоохранения в течение самых ближайших лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Levine SA, Lown B. "Armchair" treatment of acute coronary thrombosis. *Journal of the American Medical Association*. 1952;148 (16):1365–9. PMID: 14907380
- Levine SA. The myth of strict bed rest in the treatment of heart disease. *Acta Medica Scandinavica. Supplementum*. 1952;266:671–9. PMID: 14902417
- Шхвацбая И. К., Аронов Д. М., Зайцев В. П. Реабилитация больных ИБС. – М.: Медицина; 320 п. [Shkhvatsabaya I. K., Aronov D. M., Zaitsev V. P. Rehabilitation of patients with coronary heart disease. – M.: Medicine, 1978. – 320p.]
- Абдуллаев Д. М., Мясников А. Л. Скорость кровообращения в связи с переменной положения тела. *Терапевтический архив*. 1933;4:320–5. [Abdullaev D. M., Myasnikov A. L. The speed of blood circulation in connection with a change of body position. *Therapeutic archive*. 1933;4:320–5.]
- Levine SA. The management of patients with heart failure: clinical lecture at new york session. *Journal of the American Medical Association*. 1940;115 (20):1715–9. DOI: 10.1001/jama.1940.72810460004012
- Levine SA, Lown B. The "chair" treatment of acute thrombosis. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1951;64:316–27. PMID: 14884265
- Mitchell AM, Dealy JB, Lown B, Levine SA. Further observations on the armchair treatment of acute myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association*. 1954;155 (9):810–4. PMID: 13162805
- Coe WS. Cardiac work and the chair treatment of acute coronary thrombosis. *Annals of Internal Medicine*. 1954;40 (1):42–8. PMID: 13114808
- Groden BM. Effect of posture on cardiac output after myocardial infarction. *British Heart Journal*. 1969;31 (6):735–40. PMID: 4902088
- Kottke FJ. Prescription of physical activity during acute stage of cardiac disability. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1967;48 (3):126–32. PMID: 6021488
- Тареев Е. М. Внутренние болезни. – М.: Медгиз; 582 п. [Tareev E. M. Internal disease. – M.: Medgiz, 1956. – 582p.]
- Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. – М.: Медицина; 615 п. [Myasnikov A. L. Hypertension and atherosclerosis. – M.: Medicine, 1965. – 615p.]
- Jetter WW, White PD. Rupture of the heart in patients in mental institution. *Annals of Internal Medicine*. 1944;21 (5):783. DOI: 10.7326/0003-4819-21-5-783
- Восстановление трудоспособности лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. (Серия технических докладов/Всемирная организация здравоохранения. Женева; № 270). – М.: Медицина; 62 п. [Restoration of working capacity of persons with diseases of the cardiovascular system. Report of the WHO expert Committee. (Technical report series/WHO. Geneva; № 270). – M.: Medicine, – 1965. – 62p.]
- Аронов Д. М., Гинзбург Л. М. Опыт применения программы ускоренной активизации больных крупноочаговым ИМ в условиях участковой больницы. *Терапевтический архив*. 1975;1:36–41. [Aronov D. M., Ginzburg L. M. Experience in the application of the program of accelerated activation of patients with large-focal myocardial infarction in a district hospital. *Therapeutic archive*. 1975;1:36–41.]
- Аронов Д. М., Николаева М. Ф., Полторанов В. В., Митюхина В. М., Чеботова Т. В., Брицын В. Ф. и др. Результаты санаторной реабилитации больных ИМ. *Терапевтический архив*. 1983;55 (1):33–8. [Aronov D. M., Nikolaeva M. F., Poltoranov V. V., Mityukhina V. M., Chebotova T. V., Britsin V. F., Gorlevskaya T. K. Results of 20sanatorium rehabilitation of patients with myocardial infarction. *Therapeutic archive*. 1983;55 (1):33–8.]
- Аронов ДМ, Бубнова МГ. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18 (4):14–22. [Aronov D. M., Bubnova M. G. Challenges of the implementation of a new cardiac rehabilitation system in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18 (4):14–22.]
- Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *European Heart Journal*. 2009;30 (9):1027–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp025
- Authors/Task Force Members: Joep Perk (Chairperson), Guy De Backer, Helmut Gohlke, Ian Graham, Željko Reiner, WM Monique Verschuren et al. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19 (4):585–667. DOI: 10.1177/2047487312450228
- Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Бойцов С. А., Иванова Г. Е., Андреев А. Г., Барбараш О. Л. и др. Организационные вопросы кардиореабилитационной службы в России. Результаты пилотного проекта «Развитие системы реабилитации больных ССЗ в лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15 (6):4–12. [Aronov D. M., Bubnova M. G., Boytsov S. A., Ivanova G. E., Andreev A. G., Barbarash O. L. et al. Organizational issues of cardiorehabilitation service in Russia. The results of pilot project "Development of rehabilitation system of cardiovascular patients in medical institutions of Russian Federation entities". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15 (6):4–12.]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-6-4-12
- Национальные российские рекомендации по острому ИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал*. 2015;20 (1):6–52. [Acute st elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20 (1):6–52.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52
- Бокерия Л. А., Аронов Д. М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардиосоматика*. 2016;7 (3–4):5–71. [Bokeriya L. A., Aronov D. M. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatica*. 2016;7(3-4):5-71.]

Материал поступил в редакцию 26/07/2018

Симакова М. А., Марукян Н. В., Гуков К. Д., Зверев Д. А., Моисеева О. М.
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

КОМПРЕССИЯ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ АНЕВРИЗМОЙ СТВОЛА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, стенокардия, компрессия левой коронарной артерии, транскатерное стентирование коронарных артерий

Ссылка для цитирования: Симакова М. А., Марукян Н. В., Гуков К. Д., Зверев Д. А., Моисеева О. М.
Компрессия ствола левой коронарной артерии аневризмой ствола легочной артерии у пациентов с длительно существующей легочной артериальной гипертензией. Кардиология. 2018;58(S11):22–32

РЕЗЮМЕ

Настоящий литературный обзор посвящен такому редкому осложнению легочной артериальной гипертензии, как экстравазальная компрессия левой коронарной артерии расширенной легочной артерией. В статье описаны клинические проявления и методы диагностики компрессии левой коронарной артерии, а также преимущества эндоваскулярного метода коррекции этого осложнения у пациентов с легочной гипертензией. Приведено обоснование выбора устройства, имплантируемого при эндоваскулярном вмешательстве, с учетом сопутствующей терапии оральными антикоагулянтами у этих пациентов. В качестве иллюстрации обсуждаемой проблемы приведен клинический случай развития ОКС у пациентки из регистра больных легочной артериальной гипертензией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Simakova M. A., Marukyan N. V., Gukov K. D., Zverev D. A., Moiseeva O. M.
Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

LEFT MAIN CORONARY ARTERY COMPRESSION BY PULMONARY ARTERY ANEURISM IN PATIENTS WITH LONG STANDING PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: pulmonary arterial hypertension, angina, left coronary artery compression, transcatheter stenting of coronary arteries

For citation: Simakova M. A., Marukyan N. V., Gukov K. D., Zverev D. A., Moiseeva O. M. Left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurism in patients with long standing pulmonary arterial hypertension. Kardiologiia. 2018;58(S11):22–32

SUMMARY

This review focuses on a rare complication of pulmonary arterial hypertension (PAH), extravasation compression of the left coronary artery (LCA) dilated by the pulmonary artery. The review described clinical manifestations and methods for diagnostics of LCA compression, and advantages of the endovascular correction of this complication in patients with pulmonary hypertension. Selection of a device to be implanted during the endovascular intervention in these patients was discussed with due account for concomitant treatment with oral anticoagulants. As an illustration of the issue under discussion, a clinical case of acute coronary syndrome in a female patient from the PAH Registry of the V. A. Almazov National Medical Research Center was provided.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – один из вариантов прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), при котором по результатам зондирования полостей сердца среднее давление в легочной артерии (ЛА) составляет ≥ 25 мм рт.ст., а давление заклинивания не более 15 мм рт.ст. ЛАГ относится к числу редких, агрессивно протекающих, поздно диагностируемых заболеваний. Медиана выживаемости этих пациентов даже в эпоху существования ЛАГ-специфической терапии остается низкой и, по данным одного из наиболее крупных регистров REVEAL, составляет около 7 лет [1, 2]. Согласно регистру пациентов с ЛГ ФГБУ «НМИЦ

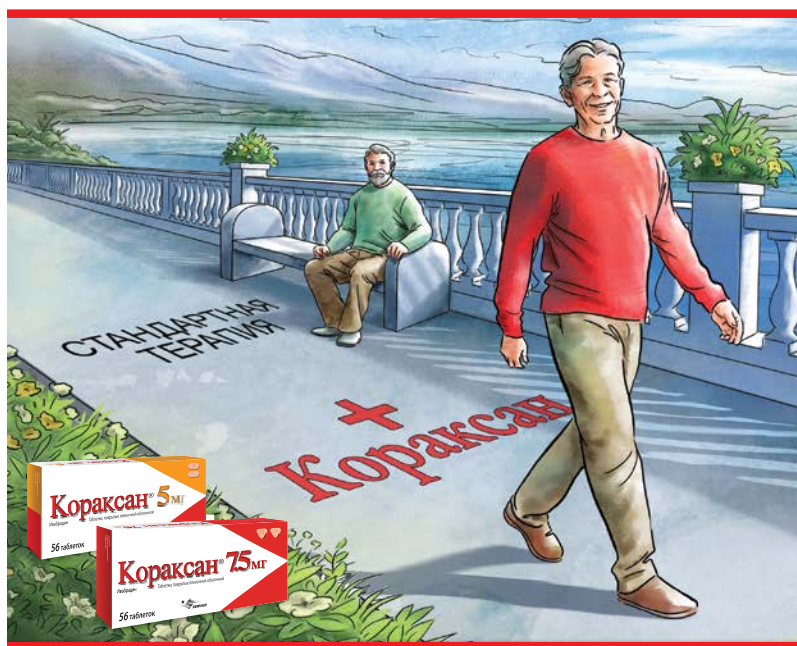
им. В. А. Алмазова» срок от появления симптомов до верификации диагноза достигает $2,8 \pm 0,4$ лет, что соответствует данным других международных и национальных регистров [1, 3]. Одной из причин поздней диагностики ЛАГ остается неспецифичность клинических проявлений заболевания, среди которых можно выделить одышку, отечный синдром, кардиалгии и синкопальные состояния, присоединяющиеся, как правило, на поздних стадиях заболевания при появлении синдрома малого выброса [4]. Боли в грудной клетке, которые нередко описывают пациенты, носят преимущественно атипичный характер и имеют разную продолжительность. Как пра-

вило, они не связаны с физической нагрузкой и не купируются приемом нитратов. Однако в ряде случаев возможно появление типичной клинической симптоматики стенокардии. В литературе описаны два основных патофизиологических механизма возникновения ангинозных болей у больных ЛГ [5]. У ряда пациентов с низким сердечным выбросом может развиваться относительная коронарная недостаточность, усиливающаяся при физической нагрузке и проявляющаяся клиникой типичной стенокардии. Второй возможный механизм возникновения ангинозного синдрома – экстравазальная компрессия левой коронарной артерии (ЛКА) расширенным стволом ЛА, впервые описанная Corday E. в 1957 г. [6, 7]. Дифференциальная диагностика болевого синдрома в грудной клетке у пациентов с ЛГ сложна в силу атипичности жалоб и невозможности проведения стресс-теста вне референтного центра ЛАГ. При верификации компрессии ЛКА могут обсуждаться разные варианты кардиохирургического лечения, при этом нет единых рекомендаций к выбору метода реваскуляризации и длительности антитромботической терапии с учетом того, что многие пациенты с ЛАГ исходно получают антикоагулянтную терапию с целью профилактики тромбоэмболических событий.

Методы

Целью настоящей работы был поиск и обобщение имеющихся в литературе данных, посвященных диагностике и лечению такого осложнения ЛАГ, как компрессия ЛКА расширенным стволом ЛА. Поиск осуществлялся в электронных базах РИНЦ, SCOPUS и PubMed на русском и английском языках по следующим ключевым словам и их сочетаниям: «легочная гипертензия», «ЛАГ», «стентирование коронарных артерий», «компрессия коронарных артерий». В обработку принимались только полнотекстовые журнальные статьи. Поиск в отечественной базе РИНЦ результата не дал. Список полученных англоязычных источников из ресурса PubMed и SCOPUS составил 109 статей, из которых после тщательного анализа в дальнейшую обработку было принято 67 полнотекстовых работ, посвященных проблеме диагностики и лечения компрессии ЛКА расширенной ЛА. Из них 54 публикации представляли собой клинические случаи с числом пациентов от 1 до 10 и поэтому не вошли в анализ, так как уже имелись работы, обобщившие в себе единичные клинические случаи [8]. В основной анализ вошло 7 статей, представляющих собой результаты проспективных когортных исследований с 1464 обследованными пациентами с ЛАГ (табл. 1), и 5 работ, посвященных механизмам развития расширения ЛА и методам диагностики. В качестве иллюстрации к обсуждаемой в настоящем литературном обзоре проблеме диагностики и лечения компрессии ЛКА у паци-

Кораксан



Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН¹
Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка¹
Улучшает прогноз при ХСН¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

[illegible]

7. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (изабрадин)



Материал предназначен для специалистов.
АО «Сервье»: Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, д.7.
Тел.: +7 495 9370700

Таблица 1. Данные о распространенности компрессии ЛКА в группах пациентов с ЛАГ

Автор	Пациенты с КЛКА (n)	Дизайн исследования	Комментарий
Mesquita S. et al., 2004	7 (19,4%)	Исследование «случай-контроль» в группе 36 больных с ЛАГ; 22 пациента предъявляли жалобы на боли в грудной клетке; всем выполнено ЭхоКГ и КАГ	Диаметр ЛА >40 мм по данным ЭхоКГ – предиктор формирования компрессии ЛКА; кардиохирургическая коррекция КЛКА не выполнялась
El-Shafie M. et al., 2011	6 (20%)	Исследование «случай-контроль» в группе 20 пациентов с ДЗСТ и ЛГ по данным ЭхоКГ; всем выполнена ПЭТ-КТ миокарда как метод диагностики ишемии миокарда; при наличии ишемии (6 пациентов) выполнена КАГ, где отсутствовали признаки атеросклеротического поражения	Пациентам не выполнялась катетеризация камер сердца для верификации ЛАГ; наличие ишемии миокарда по данным сцинтиграфии коррелировало ($r = -0,8$) с диаметром ЛА при ЭхоКГ; данные о методе лечения не приведены
Demerou E. et al., 2016	2 (12,5%)	Исследование «случай-контроль» 16 пациентов с ЛАГ; всем выполнена МСКТ-коронарография как метод диагностики КЛКА	Данные о методе лечения не приведены
Lee S. et al., 2016	15 (5,4%)	Исследование «случай-контроль» в группе 298 пациентов ЛАГ; ЭхоКГ скрининг, при ЛА >40 мм следовало выполнение МСКТ как метода верификации КЛКА	Диаметр ЛА более 46,5 мм ассоциирован с риском внезапной смерти; данные о методе лечения не приведены
Lee S. et al., 2017	20 (33%)	Исследование в группе 60 пациентов с ЛАГ и расширением ЛА ≥ 40 мм; всем пациентам выполнены МСКТ-коронарография и КАГ	Данные о методе лечения не приведены
Akbal O. et al., 2017	22 (8,2%)	Проспективное исследование в группе ЛАГ из 269 пациентов с наличием стенокардии или верифицированным расширением ЛА по данным МСКТ или ЭхоКГ; всем выполнена КАГ	У 12 пациентов из 14 стеноз ЛКА >70%, выполнено стентирование ЛКА с имплантацией BMS
Galie N. et al., 2017	48 (6,3%)	Проспективное исследование в группе ЛАГ из 765 пациентов; формирование группы риска при наличии стенокардии и/или расширением ЛА по данным МСКТ или ЭхоКГ; всем в группе риска выполнена КАГ	45 пациентам выполнено стентирование: 22 (DES) и 23 (BMS); частота рестенозов через 9 месяцев составила 11% ($n=5$)

КАГ – коронарография; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; КЛКА – компрессия левой коронарной артерии; ДЗСТ – диффузные заболевания соединительной ткани; DES – стент, элютирующий лекарственный препарат; BMS – голометаллический стент.

ентов с ЛАГ приведен клинический пример из нашей собственной практики.

Эпидемиология, клиническая картина и диагностика

Расширением ЛА принято считать увеличение диаметра ствола ЛА более 29 мм по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или ЭхоКГ, в то время как аневризмой ЛА – увеличение этого параметра до 40 мм [9]. По данным аутопсийных исследований, в общей популяции аневризмы ЛА достаточно редкая находка и чаще всего встречается у пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС). Так, в работе Kreibich M. с соавт. половину пациентов с ретроспективно диагностированными аневризмами составили пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВПС [10]. При этом, по данным Gallego P. и соавт., среди пациентов с различными некорригированными ВПС и расширенной ЛА формирование компрессии ЛКА ассоциировано прежде всего с высокой ЛГ, а не с размерами самой аневризмы ЛА [11]. Расширение ЛА при длительном течении ЛГ возникает в связи с деградацией эластических волокон в сосудистой стенке вследствие высокого легочного сосудистого сопротивления и турбулентности потока крови. При этом

риск развития компрессии ЛКА у пациента прежде всего связан с анатомией коронарных артерий, а именно с более низким расположением левого коронарного синуса аорты и отхождением от него устья ЛКА под острым углом [8]. Частота формирования компрессии ЛКА расширенной ЛА, по данным разных источников, значительно варьирует от 4,8 до 44% в зависимости от выбранной для изучения популяции. Большинство опубликованных на данную тему работ представляют собой отдельные клинические случаи, демонстрирующие разные варианты клинического проявления компрессии ЛКА: от бессимптомного течения или неспецифических болей в грудной клетке до стенокардии напряжения, вплоть до развития ИМ или фатальных аритмий в качестве дебюта клинической картины [5, 9, 12–17]. Одним из первых исследований, оценивших частоту формирования аневризмы ЛА и ее осложнений в группе пациентов с ЛАГ, стала работа Lee S-E. с соавт., включившая 298 больных. Большинство обследованных (39,1%) составили пациенты с некорригированными ВПС. ЭхоКГ предложена авторами в качестве инструмента скрининга, когда диаметр ЛА превышал 40 мм, пациенты включались в подгруппу выполнения МСКТ-коронарографии, которая в итоге была выполнена 46 больным (15%). У 15 больных

(32% от пациентов с диаметром ЛА >40 мм; 5% от всей обследованной группы ЛАГ) была подтверждена компрессия ЛКА. При этом только 6 пациентов описывали клинику атипичной стенокардии. Обращает на себя внимание то, что из всех ЭхоКГ показателей с развитием компрессии ЛКА был ассоциирован только диаметр ЛА. По показателям гемодинамики малого круга пациенты с осложненным течением аневризмы ЛА отличались от остальных только более высокими значениями среднего давления в легочной артерии (ДЛА): 68 ± 21 против 53 ± 15 мм рт.ст. ($p=0,12$) [18]. В исследовании Ozgur Y. с соавт. частота компрессии передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) расширенной ЛА составила 8,2% (22 пациента из 269 обследованных больных ЛАГ). Ассоциация ЛАГ с таким ВПС, как открытый артериальный проток, оказалась самым значимым ФР формирования компрессии ПМЖА. У 12 (64%) пациентов стенозы ПМЖА признаны значимыми (более 70%), что потребовало их транскатетерного устранения с помощью стента. Кроме того, у всех прооперированных больных обращала на себя внимание осиплость голоса, как проявление другого осложнения аневризмы ЛА – компрессии возвратного нерва [8, 19].

Наиболее репрезентативным на данный момент остается исследование научной группы профессора Galie N., выполненное на базе итальянского регистра пациентов с ЛАГ. Из 765 больных ЛАГ отобран 121 (16%) пациент с жалобами на загрудинные боли. После проведения МСКТ – коронарографии в этой группе у 94 (78%) больных была выявлена компрессия проксимальных отделов ЛКА расширенным стволом ЛА. Этим пациентам выполнена селективная коронарография (КАГ) с одномоментным зондированием полостей сердца. У 48 (51%) обследованных выявлено значимое (более 50%) стенозирующее поражение проксимальной трети ЛКА. Авторами сформулированы предикторы развития компрессии ЛКА, к основным из которых относятся диаметр ствола ЛА более 40 мм (чувствительность 83%, специфичность 70%) и соотношение диаметров ЛА к аорте более 1,5 (чувствительность 73%, специфичность 70%) [20]. Из дополнительных ФР при анализе МСКТ изображений следует обращать внимание на угол отхождения ЛКА от синуса аорты, который, по данным Ozgur Y. с соавт., при значении менее 30° коррелирует с тяжестью стеноза ЛКА [19]. Следует отметить, что, по данным большинства исследователей, размеры аневризмы ЛА и соответственно частота развития компрессии ЛКА зависят не от тяжести течения ЛАГ, а от длительности заболевания [21]. В диагностическом алгоритме большинством авторов ЭхоКГ предлагается в качестве инструмента скрининга. Увеличение диаметра ЛА более 40 мм может служить основанием для выполнения МСКТ-коронарографии в качестве 2-го диагностического шага. Также для диагностики компрессии ЛКА может быть использована магнит-

но-резонансная томография (МРТ), особенно в случаях непереносимости йодсодержащих контрастов. Кроме того, МРТ обладает дополнительной возможностью оценки функции ПЖ, что крайне важно для динамического наблюдения пациентов с ЛАГ. Для подтверждения диагноза и оценки морфологии стеноза выполняется КАГ, где чаще всего визуализируется сужение ЛКА от устья, названное «синдром карандаша» за сходство картины с острием заточенного карандаша.

Лечение

После подтверждения гемодинамически значимой компрессии ЛКА (тубулярное сужение ствола ЛКА более 50% и/или сужение проксимальной трети ЛКА более 70%) при наличии клиники стенокардии или ее эквивалентов необходима оценка возможности и способа коррекции компрессии. В литературе описаны единичные случаи выполнения радикальных кардиохирургических вмешательств, таких как коррекция ВПС [22] и тромбэндектомия в случае хронической тромбоэмболической ЛГ [23], приводящие к декомпрессии ЛКА за счет снижения давления в ЛА. При выполнении коррекции ВПС возможно проведение одномоментной пластики аневризмы ЛА [24]. Следует отметить, что среди методов реваскуляризации у пациентов с ЛАГ аорто-коронарное шунтирование в литературе встречается крайне редко ввиду его меньшей целесообразности при изолированном стенозе ЛКА, в результате экстравазальной компрессии ствола ЛКА, в условиях высоких периоперационных рисков, связанных с ЛГ. Описано 3 случая успешного выполнения аорто-коронарного шунтирования с применением в послеоперационном периоде паллиативной атриосептостомии для улучшения гемодинамики малого круга кровообращения [25]. Таким образом, ввиду серьезных кардиохирургических рисков у пациентов с высокой ЛГ транскатетерные методы лечения более оправданы и широко распространены в настоящее время [26]. Отсутствие в большинстве случаев атеросклеротического поражения стенки артерии и дискретность поражения делают процедуру чрескожной имплантации стента достаточно безопасной, что подтверждается многочисленными публикациями [5, 27]. Обсуждаемым остается выбор между применением голометаллического стента (BMS) или стента, элютирующего лекарственный препарат (DES). Считается, что в отсутствие атеросклеротического поражения сосуда у пациентов с ЛАГ частота рестенозов в области вмешательства невысока. К такому выводу приходят многие авторы, демонстрирующие благоприятные исходы в отдельных клинических случаях с периодом наблюдения от 1 до 9 месяцев [5, 9, 12, 13, 28–31]. Однако по данным Galie N. с соавт., полученным в наиболее многочисленном на данный момент проспективном исследовании у пациентов с ЛАГ, частота рестено-

зов в стенке составила 11% за период наблюдения 9 месяцев [20]. Для сравнения: при атеросклеротическом поражении устья ПМЖА в случае применения DES частота рестенозов составляет около 0,7%, в случае BMS – 0,9% при длительности наблюдения 2,5 года [32, 33]. Интересно, что в исследовании итальянских коллег число пациентов с ЛАГ и пациентов с имплантацией DES и BMS было практически одинаково: 22 (48,9%) и 23 (51,1%) соответственно. Выбор между типами имплантируемых стентов производился с учетом рисков кровотечения. При этом все пациенты в течение месяца получали двойную дезагрегантную терапию, которая была продлена до 12 месяцев при имплантации DES. Кроме того, 25 пациентов из 43 исходно получали варфарин, прием которого был продолжен в сочетании с дезагрегантами только у 10 (40%) пациентов. Причиной рестенозов в 2 случаях из 5 стали нарастающая экстравазальная компрессия за счет прогрессирования ЛГ (1 BMS и 1 DES) и в 3 случаях – тромбоз стента (2 BMS и 1 DES). Во всех случаях выполнено повторное вмешательство с имплантацией DES. Частота кровотечений во всей пролеченной группе была высокой и составляла 15,5% (7 пациентов из 43 прооперированных), при этом все геморрагические осложнения купированы консервативно. Анализ взаимосвязи между объемом антитромботической терапии и частотой развития кровотечений не проводился. Последующий период наблюдения составил 22 ± 13 месяца, в течение которых отсутствовали крупные сердечно-сосудистые события, включающие и тромбоз стента [20].

Обсуждение

Компрессия ЛКА по-прежнему остается наиболее распространенным осложнением аневризмы ЛА у пациентов с длительно существующей ЛАГ и указывает на плохой прогноз основного заболевания. До сих пор остается неясным, влияет ли ЛАГ-специфическая терапия на формирование расширения ЛА, так как по результатам большинства клинических исследований уровень среднего ДЛА не снижается на фоне проводимой терапии. С учетом того, что до определенного момента клинические проявления могут отсутствовать, а в дальнейшем могут носить неопределенный характер, своевременная диагностика компрессии ЛКА требует повышенной настороженности врачей в отношении данного осложнения ЛАГ. Особого внимания требуют пациенты с расширением ЛА более 40 мм, выявляемого в ходе стандартного ЭхоКГ исследования [34, 35]. Известно, что МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением с выполнением артериальной и венозной фазы обязательна в алгоритме первичного обследования пациентов с ЛГ. Анализ таких простых показателей, как диаметр ЛА, соотношение диаметров ЛА и аорты, а также угол отхождения ЛКА от левого коронарного синуса помогут выявить пациентов с подозрением на компрессию ЛКА [36, 37]. У таких боль-

ных следует сочетать катетеризацию правых камер сердца с коронарографией. В случае выявления гемодинамически значимых стенозов при наличии клиники стенокардии или ее эквивалентов целесообразно одномоментное выполнение стентирования ЛКА при невозможности радикального кардиохирургического лечения. Эта тактика продемонстрировала хорошие результаты на примере итальянского регистра, где имплантация стентов была выполнена 43 (94%) из 45 пациентов с выявленной компрессией ЛКА. При этом устранение или снижение интенсивности симптомов стенокардии было достигнуто в 91% случаев [20].

При отсутствии синдрома стенокардии или ее эквивалентов компрессия ЛКА чаще всего является случайной находкой при МСКТ органов грудной клетки. Такие случаи крайне редки и тактика в отношении подобных пациентов должна индивидуально обсуждаться в центрах лечения ЛАГ. Трудность принятия решения в отношении оперативного лечения у бессимптомных пациентов с пограничным стенозом ЛКА связана с необходимостью назначения дезагрегантной терапии в случае имплантации стента, которая у пациентов с ЛАГ нежелательна с учетом повышенных рисков кровотечения [38]. Эти риски связаны, во-первых, с частым применением простаноидов, обладающих собственным мощным дезагрегантным эффектом, а также с нередко назначаемой сопутствующей антикоагулянтной терапией. Во-вторых, пациенты с ЛАГ, ассоциированной с некорригированными ВПС или ВИЧ-инфекцией, могут иметь тромбоцитопению. Кроме того, формирование аорто-легочных коллатералей у таких пациентов значительно увеличивает риск легочных кровотечений. Для уточнения значимости пограничных стенозов у бессимптомных пациентов или выявления динамической компрессии ЛКА у больных с кардиалгиями возможно применение позитронно-эмиссионной томографии сердца с нагрузочными пробами [39].

Таким образом, решение о необходимости реваскуляризации и выборе метода ее реализации в случае компрессии ЛКА у пациента с ЛАГ должно приниматься коллегиально в условиях референтного центра ЛАГ с индивидуальной оценкой геморрагических рисков.

Описание клинического случая

Пациентка П., 38 лет, поступила экстренно в НМИЦ в ноябре 2017 г. с жалобами на одышку, рецидивирующие синкопальные состояния и загрудинные боли. Диагноз ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, верифицирован ранее в 2014 г. в соответствии со стандартами обследования пациентов с легочной гипертензией. Клиническая характеристика пациентки на тот период времени представлена в таблице 2. С учетом высокого риска основного заболевания с 2014 г. инициирована комбинированная ЛАГ-специфическая терапия силденафилом (20 мг 3 раза в день) и ингаляционным илопростом (2,5 мкг 6 раз в день).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентки П. на момент постановки диагноза ЛАГ в 2014 г.

Признак	Значение
Дистанция в ТШХ, м	285
NTproBNP, пг/мл	4240
Данные ЭхоКГ исследования	
Площадь ПП, см ²	27
ДЛА систолическое, мм рт. ст.	102
Соотношение ПЖ/ЛЖ	1,2
ПЖ в парастернальном сечении, мм	44
ПЖ в 4-камерном апикальном сечении, мм	59
TAPSE, мм	10
TAV'S, см/сек	7
FAC, %	27
Данные катетеризации правых камер сердца	
ДЛА среднее, мм рт. ст.	67
ДЗАК, мм рт. ст.	11
ЛСС, Ед. Вуда	23,6
СВ, л/мин	1,6
СИ, л/мин/м ²	1,1
Данные МСКТ	
Диаметр легочного ствола, мм	48
Диаметр правой легочной артерии, мм	38
Диаметр левой легочной артерии, мм	34

ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; NTproBNP – натрий-уретический пропептид; ПП – правое предсердие; ПЖ/ЛЖ – отношение базальных размеров правого и ЛЖ; TAPSE – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; TAV'S – скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; FAC – процент изменения площади ПЖ в одном сердечном цикле; ДЗАК – давление заклинивания легочных капилляров; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

На фоне двухкомпонентной терапии ЛГ в сочетании с высокоактивной антиретровирусной терапией (зидовудин 300 мг 2 раза в день; ламивудин 150 мг 2 раза в день; атазанавира сульфат 300 мг 1 раз в день) была достигнута компенсация явлений ХСН на уровне II ФК, сохраняющаяся в течение последующих 2 лет, в сочетании с минимизацией вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции до 204 копий/мл. С учетом перенесенной в 2014 г. тромбоэмболии ЛА, несмотря на повышенный риск кровотечения в условиях персистирующей тромбоцитопении и нарушения белковосинтетической функции печени легкой степени, пациентка получала варфарин для поддержания целевых значений МНО 2,0–2,5. В октябре 2017 г. у больной появились боли в грудной клетке, без отчетливой связи с физическими нагрузками. Амбулаторно болевой синдром расценен, как проявление грудного остеохондроза с корешковым синдромом, назначены нестероидные противовоспалительные средства. Несмотря на отсутствие эффекта от терапии, в течение 2 недель пациентка самостоятельно нарастила дозу ибупрофена до 1200 мг в сутки. В связи с нарастани-

Тригрим®

современный диуретик
торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность¹
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

¹Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

²Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

акрихин
Люди заботятся о Людях

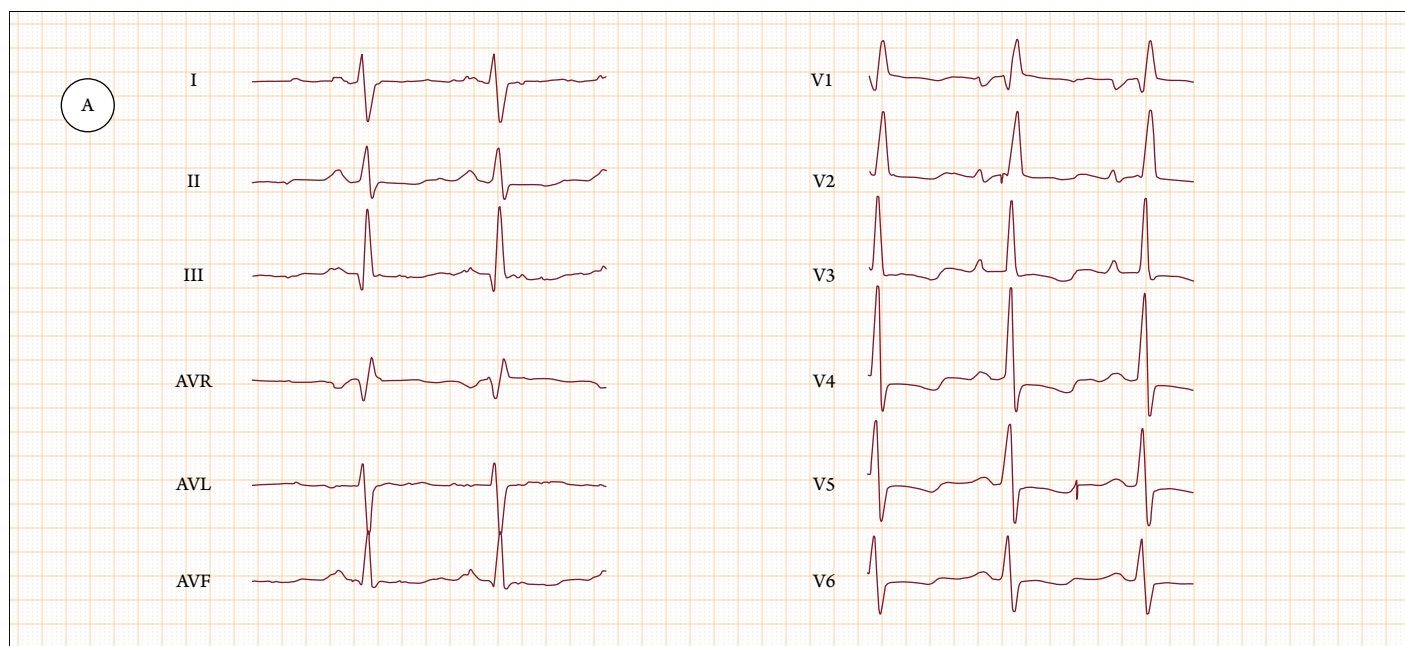
АО «АКРИХИН»

142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

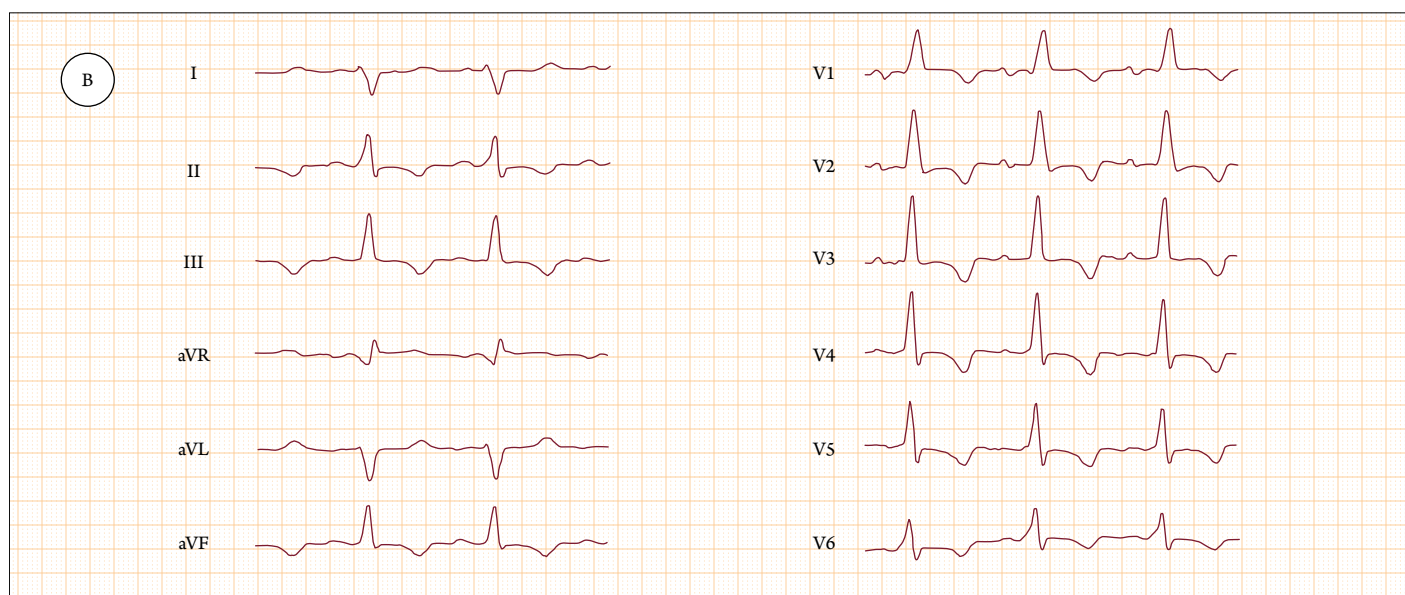
ем интенсивности и продолжительности торакалгий болевая госпитализирована в стационар по месту жительства, где выполнялись новокаиновые блокады. В дальнейшем на фоне приема высоких доз нестероидных противовоспалительных средств присоединились симптомы правожелудочковой СН, а также признаки почечной недостаточности с повышением уровня креатинина сыворотки крови до 210 мкмоль/л. В связи с декомпенсацией правожелудочковой СН пациентка госпитализирована в НМИЦ в ноябре 2017 г. При поступлении клинические прояв-

ления ХСН на уровне IV ФК с отечным синдромом (отеки нижних конечностей, гидроперикард, асцит) и пресинкопальными состояниями. При ЭхоКГ исследовании: левые камеры сердца без особенностей, ФВ ЛЖ по Симпсону 58% без зон а-/гипокинезии. Клапанный аппарат сердца без особенностей. Выявлена выраженная дилатация правых камер со снижением систолической функции ПЖ – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) 11 мм, скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспи-

Рис. 1. Электрокардиограммы пациентки

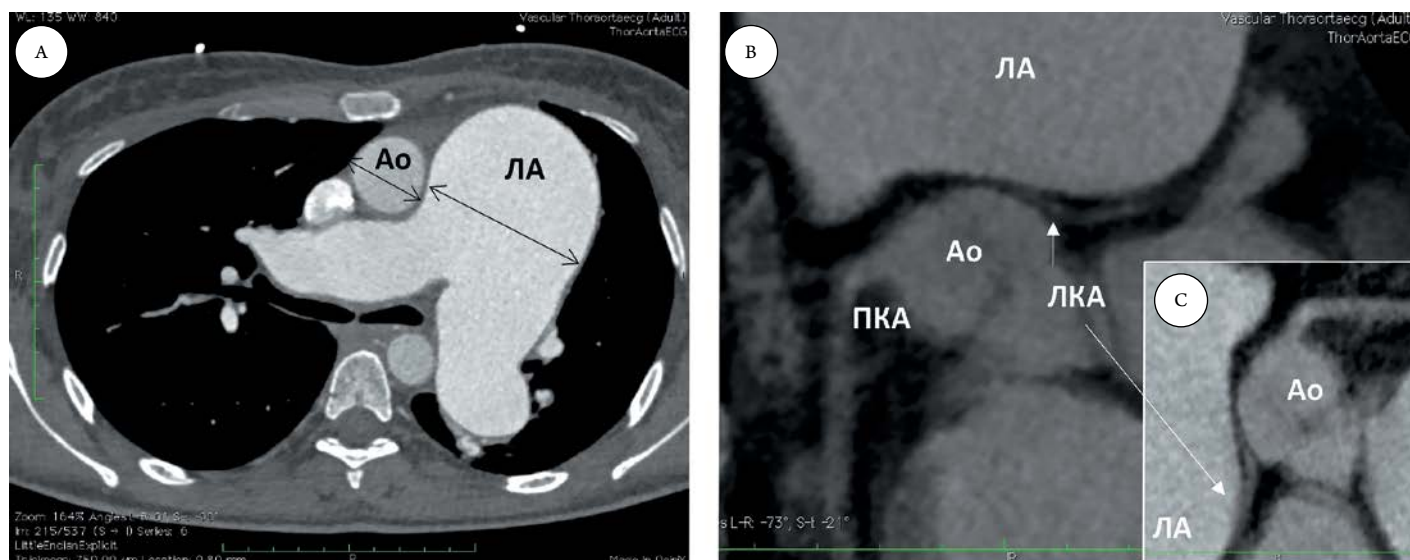


А – электрокардиограмма пациентки от 2014 года на момент верификации диагноза ЛАГ: ритм синусовый с ЧСС 104 уд. в мин.; неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ); увеличение правого предсердия (ПП); признаки гипертрофии правого желудочка (ГПЖ); (-) зубец Т, снижение сегмента ST-T V2-V6 ниже изолинии на 1 мм, что, с учетом ГПЖ и высокой ЛАГ, расценено как систолическая перегрузка правых камер.



В – электрокардиограмма пациентки от ноября 2017 года на момент поступления в НМИЦ с ангинозными болями: ритм синусовый с ЧСС 102 уд. в мин.; НБПНПГ; увеличение правого предсердия; признаки гипертрофии правого желудочка (ГПЖ); на фоне ранее существующих изменений реполяризации появление (-) зубец Т, снижение сегмента ST-T ниже изолинии на 1 мм в II-III, aVF, что в сочетании с клинической картиной не исключает субэндокардиальную ишемию в верхушечно-боковой области ЛЖ.

Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием от 28.11.2017 г.



А – Ao – аорта, ЛА – легочная артерия; В – ПКА – правая коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия, Ao – аорта, ЛА – легочная артерия; С – увеличенный фрагмент МСКТ-коронарографии с оптимизацией изображения области компрессии устья и проксимального отдела ЛКА: Ao – аорта, ЛА – легочная артерия

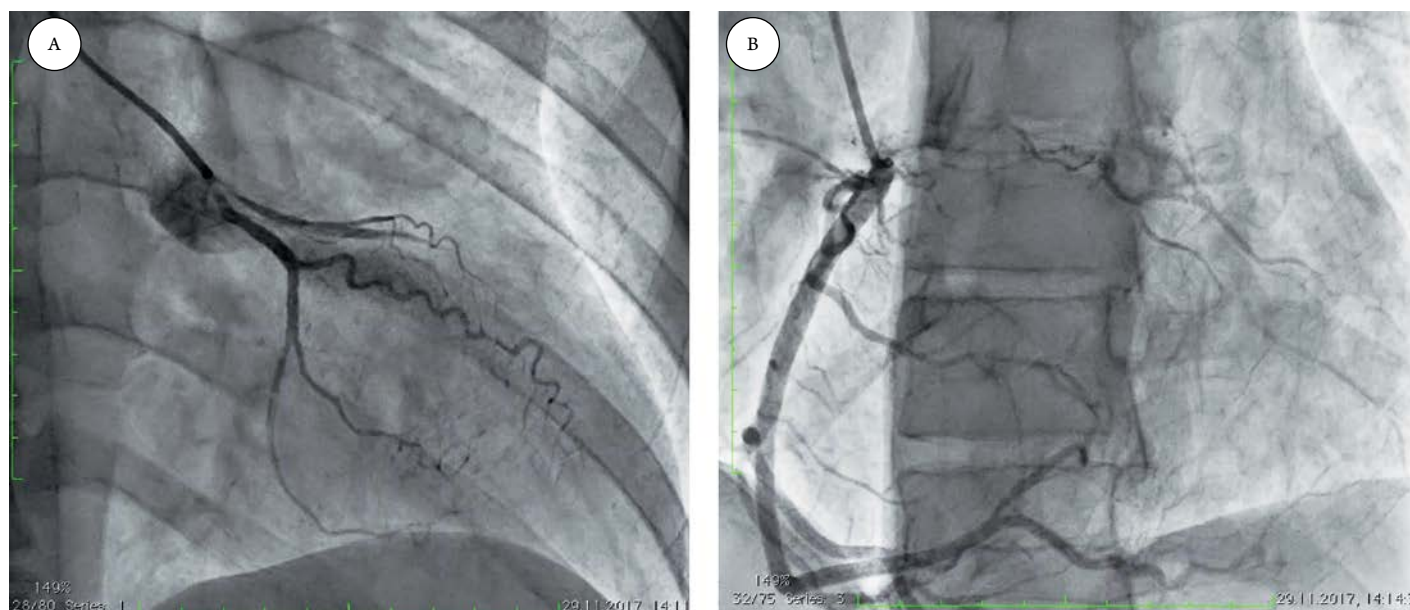
дального клапана (TAV'S) 7 см/сек. Отмечено повышение маркеров острого повреждения миокарда: тропонин I 0,6 нг/мл (норма до 0,2 нг/мл). При ЭКГ исследовании на фоне исходных изменений реполяризации выявлены признаки субэндокардиальной ишемии в области верхушки и боковой стенки ЛЖ: (-) зубцы Т V5-V6, II-III, AVF (рис. 1).

С учетом промежуточной предтестовой вероятности ИБС для оценки состояния коронарного русла пациентке была выполнена МСКТ-коронарография, где выявлено прогрессирующее (при сравнении с результатами МСКТ

от 2014 г.) расширение ствола ЛА с 48 до 67 мм с компрессией ствола ЛКА, соотношение диаметров ЛА и аорты составляло 2,3 (рис. 2).

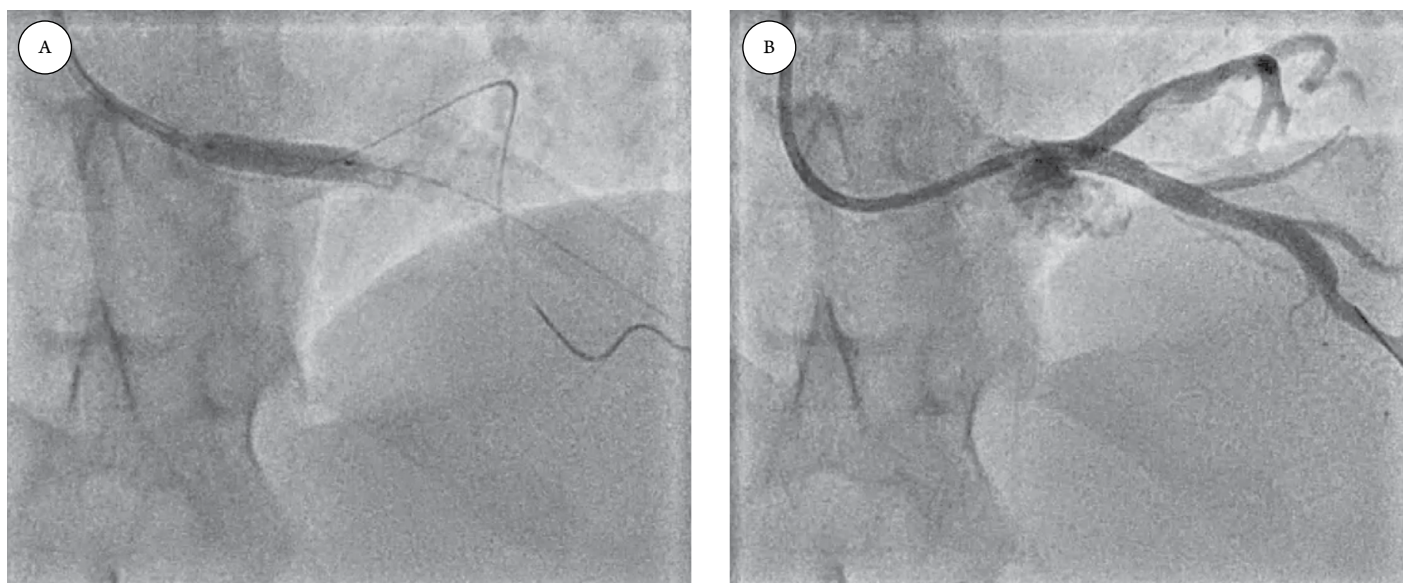
По результатам клинического обследования и данным МСКТ-коронарографии, пациентке выставлен диагноз ОКС без подъема сегмента ST и в короткие сроки выполнена селективная коронарография с манометрией камер сердца. При коронарографии подтверждена компрессия ствола ЛКА аневризматически расширенным стволом ЛА со стенозированием ствола ЛКА на всем протяжении до субокклюзии. Периферия ЛКА заполнялась преимущественно

Рис. 3. Селективная коронарография от 29.11.2017 г.



А – селективная ангиография левой коронарной артерии: визуально стеноз ствола левой коронарной артерии и проксимальной части передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) до субокклюзии; система огибающей артерии без видимых признаков атеросклеротического поражения и локальных сужений; В – селективная ангиография правой коронарной артерии: визуально артерия без признаков атеросклеротического поражения и локальных сужений, периферия передней нисходящей артерии и крупной диагональной ветви заполняется ретроградно коллатерально.

Рис. 4. Ангиопластика со стентированием ЛКА от 29.11.2017 г.



А – момент имплантации стента в ствол ЛКА и проксимальную часть ПМЖА; устье огибающей коронарной артерии защищено вторым проводником; В – завершаю селективная ангиография левой коронарной артерии: после имплантации стента полностью устранена стенозирующая компрессия ствола ЛКА и проксимальной части ПМЖА.

щественно ретроградно по межсистемным коллатералям из бассейна правой коронарной артерии (рис. 3). Данные манометрии камер сердца говорили о неблагоприятном прогнозе по основному заболеванию и необходимости усиления терапии: среднее ДЛА 67 мм рт.ст., давление заклинивания легочных капилляров 11 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление 20 Ед. Вуда, сердечный выброс 2,1 л/мин, центральное венозное давление 12 мм рт.ст.

С учетом затяжного болевого синдрома, повышения уровня тропонина и степени стенозирования ствола ЛКА и проксимальных отделов ПМЖА были определены показания к одномоментной транскатетерной реваскуляризации миокарда [40] и устранению компрессии ЛКА с помощью коронарного стента.

С учетом необходимости максимального сокращения периода тройной антитромботической терапии в сочетании с необходимостью постоянного противодействия сохраняющейся компрессии ствола ЛКА извне аневризматически расширенным стволом ЛА принято решение имплантировать пациентке BMS с высокой радиальной устойчивостью. Пациентка в операционной получила нагрузочные дозы аспирина и клопидогрела в сочетании с профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина, принимая во внимание тенденцию к тромбоцитопении и высокий риск кровотечения. Трансрадиальным доступом под контролем АД полуселективно к устью ствола ЛКА установлен гайд-катетер VL 3.0 SH (6F). Первый проводник «Cruiser HF» проведен через область стеноза ствола ЛКА и проксимальной части ПМЖА на периферию ПМЖА. Для защиты устья огибающей коронарной артерии (ОА) второй проводник «Cruiser HF» проведен на периферию ОА. После позиционирования, с протрузией 1 ряда ячеек стента в аорту и проведением стента до уровня прокси-

мальной части ПМЖА, в ствол ЛКА и проксимальную часть ПМЖА имплантирован BMS «Omega» 4,5 x 20 (p=14 атм). Удаление коронарного проводника из ОА, по методике «проксимальной оптимизации» («proximal optimization technic») выполнена постдилатация проксимальной части имплантированного стента баллоном «NC Euphora» 4,5 x 12 мм (p=20 атм). Контрольная коронарография: компрессия ствола ЛКА и проксимальной части ПМЖА полностью устранена, визуальнo достигнута полная аппозиция стента, через боковые ячейки стента хорошо контрастируется ОА, кровоток по ПМЖА и ОА без замедления. Из-за высокого риска нарушить радиальную устойчивость стента в области максимальной компрессии артерии извне принято решение дилатацию ячеек стента в области устья ОА не выполнять (рис. 4.). Интродьюсер из артерии доступа удален, на место пункции на 4 часа наложена компрессионная манжета «TR- Band».

Послеоперационный период протекал без особенностей, болевой синдром в грудной клетке не рецидивировал, нормализация уровня тропонина отмечена ко вторым суткам после чрескожного коронарного вмешательства. С учетом высокого риска основного заболевания в раннем послеоперационном периоде возобновлена терапия ингаляционным илопростом с увеличением разовой дозы до 5 мкг и числа ингаляций до 9 раз в сутки, а также увеличена доза петлевых диуретиков с постепенным купированием отеочного синдрома и стабилизацией явлений СН на уровне III ФК.

Заключение

Настоящий клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики кардиалгии у пациентов с ЛАГ и возможности МСКТ-коронарографии как простого инструмента диагностики компрессии ЛКА

расширенной ЛА, что считается одной из наиболее частых причин ангинозных болей у молодых пациентов с ЛАГ и с исходной низкой вероятностью ИБС. Требуется дальнейшие исследования для выработки оптимальной тактики эндоваскулярного лечения и периоперационного ведения с учетом повышенных геморрагических рисков у данной группы пациентов.

Конфликт интересов: отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122 (2):164–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122
2. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW et al. Delay in Recognition of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2011;140 (1):19–26. DOI: 10.1378/chest.10-1166
3. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ et al. Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (25):D51–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.023
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37 (1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
5. Lindsey JB, Brilakis ES, Banerjee S. Acute coronary syndrome due to extrinsic compression of the left main coronary artery in a patient with severe pulmonary hypertension: successful treatment with percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2008;9 (1):47–51. DOI: 10.1016/j.carrev.2007.07.003
6. Corday E, Gold H, Kaplan L. Coronary artery compression; an explanation for the cause of coronary insufficiency in pulmonary hypertension. *Transactions. American College of Cardiology*. 1957;7:93–103. PMID: 13409433
7. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, Kim Y-H, Park S-J. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: A contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;76 (4):543–50. DOI: 10.1002/ccd.22592
8. Dakkak W, Tonelli AR. Compression of adjacent anatomical structures by pulmonary artery dilation. *Postgraduate Medicine*. 2016;128 (5):451–9. DOI: 10.1080/00325481.2016.1157442
9. Gingham C, Popescu BA, Enache R, Ungureanu C, Deleanu D, Platon P. Pulmonary artery dilatation: an overlooked mechanism for angina pectoris. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2008;9 (7):747–50. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3282f376bd
10. Kreibich M, Siepe M, Kroll J, Höhn R, Grohmann J, Beyersdorf F. Aneurysms of the Pulmonary Artery. *Circulation*. 2015;131 (3):310–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012907
11. Gallego P, Rodríguez-Puras MJ, Serrano Gotarredona P, Valverde I, Manso B, González-Calle A et al. Prevalence and prognostic significance of pulmonary artery aneurysms in adults with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*. 2018;270:120–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.05.129
12. Vaseghi M, Lee JS, Currier JW. Acute myocardial infarction secondary to left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2007;19 (12):E375–377. PMID: 18180532



Гипосарт
кандесартан

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // *Journal of Hypertension*. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // *AJC*. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников



акрихин

Люди заботятся о Людах

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

13. Tsepili M, Saino A, Personeni D, Silvestro A, Scopelliti P, Banfi C. Life-threatening left main stenosis induced by compression from a dilated pulmonary artery: Journal of Cardiovascular Medicine. 2009;10 (2):183–7. DOI: 10.2459/JCM.0b013e32831e3f9c
14. Dubois CL, Dymarkowski S, Van Cleemput J. Compression of the left main coronary artery by the pulmonary artery in a patient with the Eisenmenger syndrome. European Heart Journal. 2007;28 (16):1945–1945. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl556
15. Albadri K, Jensen JM, Christiansen EH, Mellemkjær S, Nielsen-Kudsk JE. Left Main Coronary Artery Compression in Pulmonary Arterial Hypertension. Pulmonary Circulation. 2015;5 (4):734–6. DOI: 10.1086/683690
16. Paç FA, Çağdaş DN, Ulaş M, Özatik MA, Paç M. Left main coronary artery and aortic root compression associated with atrial septal defect and pulmonary hypertension. International Journal of Cardiology. 2007;118 (2):e41–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.12.043
17. Alfonso F, Rivero F. Left Main Coronary Artery Compression in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69 (23):2818–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.047
18. Lee S-E, An HY, Im JH, Sung JM, Cho I-J, Shim CY et al. Screening of Mechanical Complications of Dilated Pulmonary Artery Related to the Risk for Sudden Cardiac Death in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension by Transthoracic Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography. 2016;29 (6):561–6. DOI: 10.1016/j.echo.2016.02.002
19. Akbal OY, Kaymaz C, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Turkday S et al. Extrinsic compression of left main coronary artery by aneurysmal pulmonary artery in severe pulmonary hypertension: its correlates, clinical impact, and management strategies. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2018;19 (11):1302–8. DOI: 10.1093/ehjci/jex303
20. Galie N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69 (23):2808–17. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.597
21. Demerouti E, Manginas A, Petrou E, Katsiloulis S, Karyofilis P, Athanassopoulos G et al. Cardiac Dual-source Computed Tomography for the Detection of Left Main Compression Syndrome in Patients with Pulmonary Hypertension. The Open Cardiovascular Medicine Journal. 2016;10 (1):130–7. DOI: 10.2174/1874192401610010130
22. Jo Y, Kawamura A, Jinzaki M, Kohno T, Anzai T, Iwanaga S et al. Extrinsic Compression of the Left Main Coronary Artery by Atrial Septal Defect. The Annals of Thoracic Surgery. 2008;86 (6):1987–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.046
23. Ngaage D, Lapeyre A, McGregor C. Left main coronary artery compression in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2005;27 (3):512–512. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.10.060
24. Araújo I, Escribano P, Lopez-Gude MJ, Lopez-Guarch CJ, Sanchez MA, Ruiz-Cano MJ et al. Giant pulmonary artery aneurysm in a patient with vasoreactive pulmonary hypertension: a case report. BMC Cardiovascular Disorders. 2011;11 (1). DOI: 10.1186/1471-2261-11-64
25. Kuralay E, Demirkiliç U, Oz BS, Cingöz F, Tatar H. Primary pulmonary hypertension and coronary artery bypass surgery. Journal of Cardiac Surgery. 2002;17 (1):79–80. PMID: 12027132
26. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2009;120 (22):2271–306. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192663
27. Ikegami R, Ozaki K, Ozawa T, Hirono S, Ito M, Minamino T. Percutaneous Coronary Intervention for a Patient with Left Main Coronary Compression Syndrome. Internal Medicine. 2018;57 (10):1421–4. DOI: 10.2169/internalmedicine.9534–17
28. Rich S, McLaughlin VV, O'Neill W. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. Chest. 2001;120 (4):1412–5. PMID: 11591592
29. Gómez Varela S, Montes Orbe PM, Alcibar Villa J, Egurbide MV, Sainz I, Barrenetxea Benguria JI. Stenting in primary pulmonary hypertension with compression of the left main coronary artery. Revista Espanola De Cardiologia. 2004;57 (7):695–8. PMID: 15274855
30. Ogiso M, Serizawa N, Kamishima K, Yamaguchi J, Hagiwara N. Percutaneous Coronary Intervention for Left Main Compression Syndrome due to Severe Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: One Year Follow-up Using Intravascular Imaging. Internal Medicine. 2015;54 (7):801–4. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3528
31. Chaikriangkrai K, Polsani V, Wei L, Kleiman N, Chang SM. Stenting of a left main coronary artery compressed by a dilated main pulmonary artery: Stenting Left Main. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2013;82 (5):E684–7. DOI: 10.1002/ccd.25093
32. Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, Kim YH, Daemen J, Sheiban I et al. Favorable Long-Term Outcome After Drug-Eluting Stent Implantation in Nonbifurcation Lesions That Involve Unprotected Left Main Coronary Artery: A Multicenter Registry. Circulation. 2007;116 (2):158–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.692178
33. Chieffo A, Park S-J, Meliga E, Sheiban I, Lee MS, Latib A et al. Late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation in unprotected left main coronary artery: a multicentre registry. European Heart Journal. 2008;29 (17):2108–15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn270
34. Mesquita SM., Castro CR., Ikari NM, Oliveira SA, Lopes AA. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. The American Journal of Medicine. 2004;116 (6):369–74. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.11.015
35. Lee S-E, Im JH, Sung JM, Cho I-J, Shim CY, Hong G-R et al. Detection of mechanical complications related to the potential risk of sudden cardiac death in patients with pulmonary arterial hypertension by computed tomography. International Journal of Cardiology. 2017;243:460–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.090
36. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications Leading to Sudden Cardiac Death in Pulmonary Arterial Hypertension. Respiratory Care. 2013;58 (7):1246–54. DOI: 10.4187/respcare.02252
37. Dodd JD, Maree A, Palacios I, de Moor MM, Mooyaart EAQ, Shapiro MD et al. Left Main Coronary Artery Compression Syndrome: Evaluation With 64-Slice Cardiac Multidetector Computed Tomography. Circulation. 2007;115 (1). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645622
38. Kawut SM, Bagiella E, Lederer DJ, Shimbo D, Horn EM, Roberts KE et al. Randomized Clinical Trial of Aspirin and Simvastatin for Pulmonary Arterial Hypertension: ASA-STAT. Circulation. 2011;123 (25):2985–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015693
39. El-Shafie MM, Salem SS, Moghazi AA. Left ventricular myocardial ischemia in collagen disease associated with pulmonary hypertension: an evaluation by rest – stress gated SPECT and coronary angiography. Nuclear Medicine Communications. 2011;32 (7):641–8. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834654f8
40. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European Heart Journal. 2014;35 (37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278

Вайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Курушко Т. В.¹,
Нижникова О. Г.¹, Левданский О. Д.², Даниленко Н. Г.²

¹ – ГУ РНПЦ «Кардиология», 220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, д. 110,

² – ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», 220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, д. 27

НЕКОМПАКТНОСТЬ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ИЛИ СОПУТСТВУЮЩИЙ АНАТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ?

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, генетическая гетерогенность, дилатационная кардиомиопатия, болезнь Данона, изолированный синдром некомпактности миокарда

Ссылка для цитирования: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В.,
Нижникова О. Г., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г. Некомпактность левого желудочка: самостоятельная
кардиомиопатия или сопутствующий анатомический синдром? Кардиология. 2018;58(S11):33–46

РЕЗЮМЕ

Некомпактный миокард (НКМ) ЛЖ характеризуется гипертрабекулярностью (утолщенный некомпактный слой) с глубокими межтрабекулярными карманами, которые сообщаются с полостью желудочка, а также тонким компактным уплотненным слоем. Фенотипы НКМ чрезвычайно вариабельны: НКМ левого или ПЖ, бивентрикулярная форма, НКМ с симптомами СН или аритмии, бессимптомные формы или варианты с тромбозомболическими эпизодами. У 30–50% пациентов с НКМ при генетическом исследовании выявляют мутации генов, кодирующих саркомерные или цитоскелетные белки. В статье представлен литературный обзор по проблемам диагностики, визуализации, патогенеза, вариабельности клинических проявлений НКМ и его генетической гетерогенности. Клинические наблюдения, демонстрирующие НКМ и как сопутствующий анатомический синдром при моногенной болезни Данона, и как семейную форму кардиомиопатии с дигенным наследованием двух фенотипов (НКМ в сочетании с дилатационной кардиомиопатией), а также уникальный случай перипартальной эволюции приобретенного синдрома НКМ отражают текущую неопределенность в отношении патогенеза и значимости НКМ. Основной вопрос, является ли НКМ самостоятельной формой кардиомиопатии или морфологическим признаком и составным анатомическим синдромом врожденных пороков сердца или других первичных форм кардиомиопатии (дилатационной, гипертрофической, аритмогенной правожелудочковой), остается пока дискуссионным. Достижение профессионального рекомендательного консенсуса по унификации диагностических критериев и риск-стратификации НКМ, улучшение средств визуализации и расширение генетического тестирования помогут значительно расширить наши знания и понимание патогенеза, клинической значимости и прогноза НКМ для оптимизации лечебной стратегии.

Vaikhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Kurushko T. V.¹,
Nizhnikava O. G.¹, Levdanskiy O. D.², Danilenko N. G.²

¹ – State Institution Republican Science and Practice Center «Cardiology», R. Luxemburg 110, Minsk 220036, Belarus,

² – Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences, Akademicheskaya 27, Minsk 220072, Belarus

LEFT VENTRICULAR NONCOMPACTION: A DISTINCT CARDIOMYOPATHY OR A COMPOSITE ANATOMICAL SYNDROME?

Keywords: left ventricular non-compaction, genetic heterogeneity, dilated cardiomyopathy, Danon disease, syndrome with isolated noncompactness

For citation: Vaikhanskaya T. G., Sivitskaya L. N., Kurushko T. V., Nizhnikava O. G., Levdanskiy O. D., Danilenko N. G.
Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a composite anatomical syndrome? Kardiologiia. 2018;58(S11):33–46

SUMMARY

Left ventricular non-compaction (LVNC) is characterized by hypertrabecularity (thickened non-compact layer) with deep intertrabecular recesses that are continuous with the ventricle cavity, and a thin compact layer. The phenotypes of LVNC are extremely variable: the left or right ventricular variant, biventricular form, LVNC with symptoms of heart failure or arrhythmia, asymptomatic forms or variants with thromboembolic events. In 30–50% of patients with LVNC genetic mutations of genes encoding sarcomeric or cytoskeletal proteins are revealed by a genetic study. The article presents a literature review on the problems of diagnosis, visualization, pathogenesis, variability of clinical manifestations of LVNC and its genetic heterogeneity. Clinical cases demonstrating LVNC as a concomitant anatomical syndrome due to monogenic Danone disease, as well as the family cardiomyopathy with the digenic inheritance of two phenotypes (LVNC with DCM) and the unique case of peripartum evolution of the acquired LVNC syndrome, all these cases are reflect the current uncertainty regarding to the pathogenesis and significance of LVNC. The main question is whether LVNC is a distinct cardiomyopathy or a morphologic trait and a composite anatomical syndrome of congenital heart disease or other cardiomyopathies (DCM, HCM, ARVC) remains controversial. Achievement of professional consensus guidelines about unification of diagnostic criteria and risk-stratification of LVNC, improvement of visualization tools and expansion of genetic testing will help to significantly expand our knowledge and understanding of the pathogenesis, clinical significance and prognosis of LVNC for optimization of the treatment strategy.

Некомпактный миокард (НКМ) ЛЖ представляет собой анатомическую патологию сердечной стенки с наличием значительно выраженного гипертрабекулярного слоя миокарда и тонкого компактного слоя (КС), а также глубоких межтрабекулярных «карманов», которые сообщаются с полостью желудочка, но не с кровотоком эпикардиальных коронарных артерий [1]. Это определение, по сути, относится не только к НКМ ЛЖ, но и к аналогичным изменениям, которые нередко наблюдаются и в ПЖ. Существуют и другие, реже встречающиеся, варианты НКМ – бивентрикулярный тип и изолированный правый тип [2, 3]. В классификации, предложенной Американской ассоциацией сердца, нозология некомпактного ЛЖ (НКАЖ) определена как генетическая кардиомиопатия (КМП) [4], а в классификациях ВОЗ и Европейского общества кардиологов (ЕОК) – как неклассифицированная КМП [5]. В новой нозологической классификации MOGE (S), предложенной Всемирной федерацией сердца, классификационные понятия объединены; такой подход является оптимальным компромиссом между двумя принципами разделения КМП – генотипическим и фенотипическим. Авторы классификации MOGE (S), разработанной в 2014 г., предложили более простые определения НКАЖ: а) в виде отдельного и самостоятельного фенотипа с нормальными размерами и толщиной стенок ЛЖ, с нормальной систоло-диастолической функцией; б) фенотип НКМ в сочетании с другими первичными КМП – с гипертрофической (ГКМП), рестриктивной (РКМП), дилатационной (ДКМП) и с аритмогенной правожелудочковой (АПЖК) [6].

Такой «осторожный» дифференцированный подход отражает существующую клиническую неопределенность в интерпретации патологии НКАЖ, как отдельной формы КМП [7]. В классификации и рекомендациях Американской ассоциации сердца основной критерий КМП – дисфункция миокарда, «болезнь миокарда, связанная с механической и/или электрической дисфункцией» [4]; тогда как ЕОК предложено определение КМП, как «заболевание миокарда, характеризующееся структурными и функциональными аномалиями сердечной мышцы при отсутствии других заболеваний, способных вызвать наблюдаемую аномалию миокарда» [5]. Согласно указанным выше определениям, диагноз НКАЖ является правомочным на основании одного из признаков, определяющих НКМ, а именно – аномальной морфологии миокарда ЛЖ, что не подразумевает обязательную дисфункцию ЛЖ.

В норме сердечные трабекулы активно выполняют опорную механическую функцию в момент сокращения желудочков и обеспечивают ранний систолический выброс крови [8, 9]. Трабекулы образуются в раннем эмбриогенезе, в этом периоде миокард представляет собой губ-

чатую структуру с глубокими межтрабекулярными карманами, сообщающимися с полостью ЛЖ. К 6-8-й неделе нормального развития эмбриона происходит уплотнение губчатого слоя и начинает формироваться коронарный кровоток; в результате глубокие межтрабекулярные пространства уменьшаются до размеров капилляров [8]. Заключительным этапом формирования компактного миокарда является развитие трехслойной спиральной системы волокон миокарда (продольных, косых и циркулярных), обеспечивающей идеальную контрактильность, расслабление и длительную переносимость нагрузок давлением. Патогенетическую гипотезу нарушения уплотнения эндомиокарда в период раннего эмбрионального развития [8] подтверждает наличие НКАЖ при некоторых врожденных пороках сердца, а также существование генетической формы младенческой тафазин-ассоциированной некомпактности, при которой НКАЖ, дилатация и дисфункция ЛЖ являются частью одного и того же заболевания [10, 11]. С гипотезой эмбриогенеза плохо согласуются приобретенные [11–19] и потенциально обратимые формы НКАЖ (при беременности, при интенсивных занятиях спортом) [13, 15, 17]. НКМ нередко является случайной находкой при обследовании бессимптомного контингента (частота выявления у спортсменов достигает 8%), исследователи при длительном наблюдении не обнаруживают у них функциональных и объемных изменений ЛЖ [15, 20]. Такую гипертрабекулярность можно рассматривать, как доброкачественный синдром НКАЖ [18], представляющий собой специфический механизм физиологической адаптации к чрезмерным физическим нагрузкам и который является составляющим компонентом сложного континуума формирования спортивного сердца [21].

Сегодня с развитием и усовершенствованием технологий визуализации сердечно-сосудистой системы, с ростом доступности современных методов диагностики кардиологи всех стран чаще выявляют морфологические изменения по типу изолированного НКМ и сталкиваются с решением сложной и важной задачи по дифференциальной диагностике некомпактной КМП с вариантами индивидуальной анатомии стенок ЛЖ. Ключевой элемент диагностики еще более усложняется, когда у взрослых пациентов наблюдается НКАЖ в сочетании с дилатацией и/или дисфункцией ЛЖ, гипертрофией ЛЖ, когда отмечается вовлечение ПЖ, выявляются нарушения сердечного ритма и проводимости. К настоящему времени накопились значительные клинические свидетельства и экспериментальные данные, расширились знания и понимание феномена НКАЖ не только как сопутствующего синдрома при генетических формах КМП (или в виде изолированной формы НКАЖ), но и как составного компонента, сопутствующего дру-

гим сердечным заболеваниям – врожденным порокам развития сердца (ВПС) и некоторым орфанным болезням [10–21].

Диагностика НКЛЖ

Трабекулярная анатомия ЛЖ отличается крайней изменчивостью и является варибельным проявлением индивидуальности человека (по аналогии с уникальностью папиллярных линий – неповторимого кожного узора ладоней). Помимо значительной индивидуальной варибельности, гипертрабекулярность отличается и достаточно выраженным динамичным характером – нередко происходят развитие НКМ *de novo* в период беременности и обратная эволюция этого эпифеномена после родоразрешения, а также увеличение трабекулярности во время интенсивных занятий спортом [17, 18].

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование является одним из первых методов «золотого стандарта» диагностики НКЛЖ. Экспертами предложен ряд диагностических критериев, позволяющих верифицировать НКЛЖ. Наиболее приемлемыми для практического применения являются критерии R. Jenni с соавт. [22]: соотношение толщины некомпактного слоя (НКС) и толщины КС $>2,0$ при отсутствии других сердечных аномалий (толщина миокарда определяется в конце систолы по короткой оси). Критерии C. Stollberger с соавт. дополнительно включают количественную характеристику трабекул – наличие 3 и более отдельных трабекул с соотношением $\text{НКС}/\text{КС} \geq 2,0$ [23].

Из-за сложности ЭхоКГ визуализации (индивидуальные вариации межреберных промежутков, низкое качество ультразвукового окна) и довольно субъективной оценки структуры миокарда возникают проблемы как гиподиагностики, так и гипердиагностики НКЛЖ у пациентов с доброкачественной гипертрабекуляльностью. Нередко в практике выраженную трабекулярность, гипертрофию папиллярных мышц и добавочные хорды ошибочно принимают за НКМ, что приводит к гипердиагностике заболевания.

Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца позволяет лучше визуализировать и оценивать двухслойную структуру миокарда со значительно более высоким трехмерно-пространственным разрешением. Сегодня применяют несколько различных методик диагностики НКМ с помощью МРТ исследования: 1) вычисление соотношения массы НКС и общей массы миокарда (метод предложен A. Jaquier с соавт.), диагностическим критерием является масса НКС в процентном соотношении $\geq 20\%$ [24]; 2) количественный метод, предложенный S. Petersen и соавт., с оценкой соотношения толщины некомпактного и компактного слоев, критерий НКЛЖ $\geq 2,3$ [25].

[illegible]

В клинической практике применяются различные методы оценки НКЛЖ, а эталонные критерии и общепринятые регламентирующие документы отсутствуют. Существующие диагностические критерии НКЛЖ созданы на основе оценки количественного признака – соотношения между толщиной (R. Jenni, 2001; S. Peterson, 2005), массой (A. Jaquier, 2010) и объемом (F. Andre, 2015) НКС и уплотненного КС ЛЖ [22–29]. Модифицированный метод P. Marchal с соавт. позволяет интегрально проводить оценку глобального индекса трабекулярности при сопутствующей дилатации ЛЖ [30].

При наличии противопоказаний к проведению МРТ (или в тех случаях, когда данные ЭхоКГ и МРТ не согласуются и/или являются противоречивыми) целесообразно проведение мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии [31]. Несмотря на большую информативность метода МРТ, который превосходит по чувствительности и специфичности рутинную методику ЭхоКГ в идентификации НКМ, точные компьютерные томографические и МРТ критерии на сегодняшний день не определены из-за отсутствия референтных значений, общепринятых стандартов диагностики и четких рекомендаций. Отсутствие консенсуса и унифицированных стандартов диагностики влияет на интерпретацию данных современных средств визуализации. Распространенность гипертрабекулярности и гипердиагностика НКЛЖ продемонстрированы в многоцентровом исследовании MESA [20], что является отражением преувеличения значимости морфологического маркера НКМ и высокой индивидуальной изменчивости трабекулярной анатомии. Но существует и противоположный риск – недостаточная диагностика ранних форм КМП с первым манифестирующим синдромом изолированной некомпактности/гипертрабекулярности миокарда.

Необходимо отметить, что ни один из используемых сегодня диагностических критериев не включает оценку систолической или диастолической дисфункции ЛЖ. Глобальная сократительная функция ЛЖ и гемодинамика могут быть длительное время нормальными у пациентов с НКЛЖ. Для раннего выявления локальной сократительной дисфункции миокарда целесообразно проведение 2-мерной ЭхоКГ с тканевым слежением (speckle-tracking) изображений, что позволяет обнаружить локальное снижение сократимости миокарда у пациентов с НКЛЖ при нормальной ФВ ЛЖ [32, 33]. Актуален поиск новых критериев, индексов продольной и циркулярной деформации миокарда, отражающих раннюю сократительную дисфункцию ЛЖ у пациентов с НКЛЖ. Очень важными сегодня являются новые научные знания, помогающие практикующему специалисту «выйти за рамки понимания» НКМ как морфологии. Решение этой задачи в усло-

Рис. 1. Вариации синдрома НКМ и подтипы НКЛЖ



виях недостаточной точности неинвазивной диагностики диктует проведение расширенной многофакторной и интегральной клинической оценки сердечно-сосудистого, анамнестического и генетического статуса пациента с НКМ для дифференциальной диагностики НКЛЖ (сопутствующий анатомический синдром, варибельная норма индивидуума или самостоятельная первичная КМП).

Варибельность НКМ

Нозологию НКЛЖ можно рассматривать как изолированную форму или как один из анатомических признаков, которые могут встречаться и у пациентов с сердечной патологией, и у пациентов с экстракардиальными заболеваниями. НКЛЖ, как генетическая форма самостоятельной КМП, встречается при ювенильных КМП у младенцев мужского пола с дилатационным и гипокинетическим фенотипами, обусловленными мутациями в гене TAZ (тафазин, или G4.5) [10, 34, 35].

В качестве структурной аномалии с потенциально патогенным функциональным эффектом НКМ может способствовать дисфункции ЛЖ и при других сопутствующих морфофункциональных расстройствах, таких как первичные КМП, ВПРС, моногенные синдромы и хромосомные дефекты [7, 35, 36]. Варибельность синдрома НКМ и варианты НКЛЖ представлены на рисунке 1.

Нерешенным сегодня остается вопрос о нозологической самостоятельности НКЛЖ. По данным ряда исследований, НКМ является изолированной находкой лишь

у трети взрослых пациентов с НКЛЖ, а в большинстве случаев наблюдаются сочетания НКЛЖ с ВПРС, другими морфофункциональными вариантами КМП, а также с миокардитом и ИБС. Ряд ведущих европейских экспертов (J. Towbin, 2015; E. Arbustini, 2016) предприняли попытку выделить отдельные подтипы НКЛЖ с учетом сочетания НКМ с другими морфоструктурными изменениями сердца [7, 36, 37]. Согласно этим данным нозологию НКЛЖ условно можно разделить на следующие подтипы:

1. Изолированный синдром НКЛЖ (иНКЛЖ). Изолированный морфологический синдром наблюдается у лиц с нормальными размерами и толщиной стенок ЛЖ без систоло-диастолической дисфункции. Генетическая составляющая иНКЛЖ при нормальной функции сердца пока неизвестна. Согласно рекомендациям ведущих специалистов рабочей группы ЕОК целесообразно рассматривать иНКЛЖ, как потенциально предрасполагающий ФР возможного прогрессирования фенотипа или развития КМП [20].
2. НКЛЖ с дилатацией и дисфункцией ЛЖ. Например, ювенильные формы КМП являются уникальными моделями генетической некомпактной КМП. Классические примеры – синдром Барта и TAZ-ассоциированная КМП [10, 34, 35].
3. НКЛЖ при наличии диагностических критериев других форм КМП (ДКМП, ГКМП, РКМП и АПЖК). В этих случаях только исследование семейной родословной и сегрегационный анализ помогут распознать сложные взаимосвязи, определить доминирующую роль фенотипа и решить важный вопрос – существуют ли эти фенотипы, как две независимые КМП, или они являются частью одного фенотипа у всех или некоторой части членов семьи. НКЛЖ часто наблюдается при КМП с перекрывающимися фенотипами (например, при ДКМП+АПЖК, ДКМП+ГКМП, при митохондриальных КМП).
4. НКЛЖ при ВПРС: открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, аномалия Эбштейна, гипоплазия левых отделов сердца. ВПРС могут быть как наследственными, так и спорадическими.
5. Синдромы НКЛЖ (спорадические или семейные) при редкой генетической патологии, когда морфология НКМ является одним из признаков, связанных с моногенным дефектом, вызывающим болезни Андерсона-Фабри и Данона [38–40]. Нередко фенотип гипертрофии и НКМ являются первыми выявляемыми синдромами тезауризмозов (болезней накопления). Реже в практике встречаются другие мультисистемные заболевания с хромосомными дефектами: транслокации, трисомии и тетрасомии [41].

6. Приобретенный и потенциально обратимый синдром иНКЛЖ, который часто наблюдается у профессиональных спортсменов [15, 18, 19]. Зарегистрированы множественные случаи иНКЛЖ при серповидноклеточной анемии [14, 16], беременности [17], нейромышечной патологии [12] и ХПН [13]. Эти наблюдения расширяют спектр этиопатогенетических гипотез от патологии эмбриогенеза к адаптивным патогенетическим механизмам, включающим компенсаторные изменения сердца в неблагоприятных условиях гемодинамической перегрузки и другие эпигенетические факторы [42].

7. Некомпактный ПЖ, который может сочетаться как с НКЛЖ, так и присутствовать в изолированной форме [2, 3].

В целом клиническая картина НКЛЖ отличается значительной вариабельностью, патология НКМ является генетически, функционально и морфологически гетерогенной. НКЛЖ может присутствовать как при первичных формах сердечных заболеваний, так и при системных заболеваниях с мультиорганными расстройствами. Прогностическое значение НКЛЖ остается не до конца ясным, особенно у пациентов с нормальной систолической функцией.

Генетика НКЛЖ

В 2001 г. F. Ichida с соавт. выявили гетерозиготную мутацию (p.Pro121Leu) в гене дистробревина (DTNA) в трех поколениях японской семьи, члены которой страдали различными ВПРС с НКЛЖ [43]. С тех пор исследователи добавили еще 8 дополнительных локусов в онлайн-менделевскую базу – генов, кодирующих белки, G4.5/TAZ, ZASP, Fbklp1a/Notch, TNNT2, MYH7, TPM1, MYBPC3, ACTC1. Однако ни один из зарегистрированных генов-кандидатов не был связан с изолированным НКЛЖ у пациентов с нормальными размерами и функцией сердца. Неудивительно, что гены, связанные с НКЛЖ, совпадают с генами, ассоциированными с другими первичными КМП. Как правило, эти гены кодируют саркомерные и ядерные белки, компоненты Z-диска, белки сарколеммы, ионные каналы и гены сигнальных путей. В 2008 г. S. Klaassen с соавт. обнаружили мутации в гене ACTC1 у пациентов с НКЛЖ, но позже исследователи определили мутации в этом же гене, вызывающие развитие ДКМП, ГКМП, РКМП и ВПРС, а также мутации в генах MYH7 и MYBPC3, приводящие к развитию как ГКМП, так и ДКМП, НКЛЖ [44].

Эти данные фактически могут свидетельствовать не только об универсальной роли саркомерных и несаркомерных генов в генезе кардиомиопатий, но и о существовании неизвестного звена патогене-

за, «направляющего» развитие кардиомиопатии в тот или иной фенотип.

Фенотипическое разнообразие НКЛЖ можно продемонстрировать на примере нескольких клинических наблюдений из нашей практики.

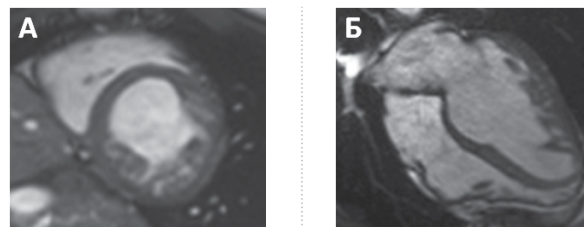
Клиническое наблюдение 1.

Пробанд К., 1989 г.р., муж. В 20-летнем возрасте впервые появились жалобы на чувство нарушения сердечного ритма и одышку при ускоренной ходьбе. При обследовании выявлена гипертрабекулярная структура ЛЖ с дилатацией и диффузным гипокинезом миокарда, аномально расположенные хорды (АРХ), аневризматическое выпячивание межпредсердной перегородки. ЭхоКГ параметры ЛЖ в В-режиме: конечно-диастолический объем (КДО) 204 мл, конечно-систолический объем (КСО) 133 мл, ФВ) 38%, фракция укорочения 17%, конечно-диастолическое давление (КДД) 63 мм, выраженная трабекулярность задне-боковой, задне-диафрагмальной и задне-базальной области по типу НКМ (толщина НКС 12 мм, КС 5 мм, соотношение НКС/КС 2,4), глобальная продольная деформация ЛЖ (GLScp). – -10,4%.

Через 5 лет молодой человек обратился в Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (РНПЦК) с жалобами на усиление одышки и непереносимость бытовых и трудовых нагрузок. В результате МРТ исследования сердца были выявлены 4 основных признака НКЛЖ: 1) двухслойный миокард (НКС и КС), 2) более 3-х сегментов (n=8) патологической трабекулярности, 3) межтрабекулярные карманы, сообщающиеся с полостью ЛЖ, 4) соотношение НКС/КС >2,3 (17/7=2,43). МРТ-признаки НКМ ЛЖ и ПЖ с визуализацией двухслойного миокарда и дилатированного ЛЖ у пациента К. представлены на рисунке 2. Дополнительными находками при исследовании были АРХ, дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ (КДО 256 мл, КСО 162 мл, ФВ 36%). На фоне медикаментозной терапии при динамическом мониторингировании ЭКГ (Холтеровское мониторирование) (в течение 29 месяцев наблюдения) клинически значимой эктопии не регистрировалось (до 300 одиночных желудочковых экстрасистол в сутки).

При детальном изучении анамнеза выяснилось, что внезапная сердечная смерть (ВСС) была документирована у новорожденного брата с ВПРС в возрасте 1 недели, родной сестры пробанда в возрасте 16 лет и бабушки по материнской линии в возрасте 45 лет. При семейном обследовании у матери пациента обнаружили гипертрабекулярность ЛЖ по типу НКМ с дилатацией и систолической дисфункцией ЛЖ (ЭхоКГ критерии + МРТ критерии НКЛЖ и ДКМП). Генеалогическое древо пробанда представлено на рисунке 3.

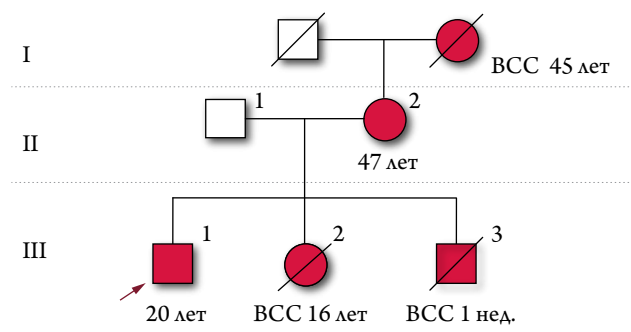
Рис. 2. МРТ сердца пробанда К. с зонами двухслойного (КС и НКС) миокарда нижних, средних и базальных отделов боковой стенки



А) проекция по короткой оси; отчетливо визуализируется двухслойная структура миокарда ЛЖ, с соотношением НКС/КС > 2,3.

Б) стандартная 4-х камерная позиция в конечную диастолу сердечного цикла; выраженная трабекулярность средних сегментов задне-боковой стенки ЛЖ и повышенная трабекулярность правого желудочка.

Рис. 3. Генеалогическое древо пробанда К.



ВСС – внезапная сердечная смерть, стрелкой указан пробанд, □ – мужской пол; ○ – женский пол; ■ или ● – заболевший носитель мутации; / – гибель индивидуума).

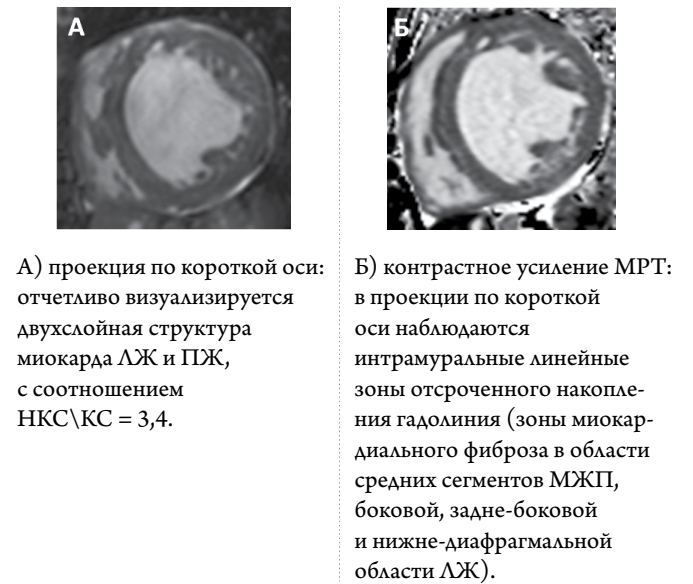
Обследование пробанда и его родственников было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. У всех членов семьи было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования. Геномная ДНК пациента К. была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., San Diego, CA, US) с помощью коммерческой панели TruSight Cardiomyopathy Sequencing panel (Illumina Inc., San Diego, CA, US). По результатам NGS у пробанда были обнаружены три варианта в генах KCNA5 (p. P307S), MYH7 (p. A373V), ACTC1 (p. S283G) как возможные мутации, повлекшие развитие НКЛЖ и ДКМП. Все три варианта приводят к несинонимичным заменам в белках, частота их в популяции человека крайне низка (менее 0,005%), предиктивный анализ in silico показал высокую патогенность для вариантов генов MYH7 и ACTC1.

Таблица 1. Результаты сегрегационного анализа семьи пробанда К.

Семья пробанда К.		KCNAS	МУН7	АСТС1
Члены семьи	Фенотип КМП			
III: 1 (пробанда)	НКЛЖ + ДКМП (КДД 63 мм, ФВ ЛЖ 36%)	+	+	+
II: 1 (отец)	КМП не выявлено (ФВ ЛЖ 67%)	+	–	–
II: 2 (мать)	НКЛЖ + ДКМП (КДД 65 мм, ФВ ЛЖ 39%)	–	+	+
Предиктор патогенности (revel score)		0,205	0,737	0,915
Идентификатор в базе данных (dbSNP)		rs17215409	rs730880924	rs751044644

«+» – носительство мутации; «-» – отсутствие мутации.

Рис. 4. МРТ сердца пробанда Д. с дилатацией ЛЖ и бивентрикулярным НКМ



стенки ПЖ (9 мм); систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) 10 мм; индекс массы миокарда составил 217 г/м², масса миокарда ЛЖ – 388 г.

В результате МРТ исследования сердца выявлены значительная дилатация левых отделов сердца с систолической дисфункцией и 4 основных признака НКМ с соотношением НКС/КС (17 мм/5 мм) = 3,4 (дилатация ЛЖ и двухслойная структура миокарда представлены на рисунке 4А). Контрастирование гадолинием позволило определить линейные зоны распространенного фиброза миокарда (рис. 4Б).

При биохимическом исследовании у пациентки Д. наблюдалось повышение уровня сывороточного N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида – 1423 пг/ммоль и ферментов цитолиза – трансаминаз (АЛТ 217 Е/л, АСТ 297 Е/л). Симптомов скелетной миопатии и снижения интеллекта обнаружено не было. При селективной ангиографии патологии коронарных артерий не выявлено.

При анализе родословной пациентки Д. выявлены неблагоприятные кардиоваскулярные события у родственников по материнской линии – ранние ВСС членов

Таблица 2. Нозологическая классификация сложного семейного фенотипа КМП

Члены семьи	Классификация MOGE (S)
I: 2	M _{D+NC} O _H G _{AD} E _G -МУН7 [p. A373V] + АСТС1 [p. S283G] S _{II}
II: 1	M _{D+NC} O _H G _{AD} E _G -МУН7 [p. p. A373V] + АСТС1 [p. S283G] S _{III}

Рис. 5. Генеалогическое древо пробанда Д.

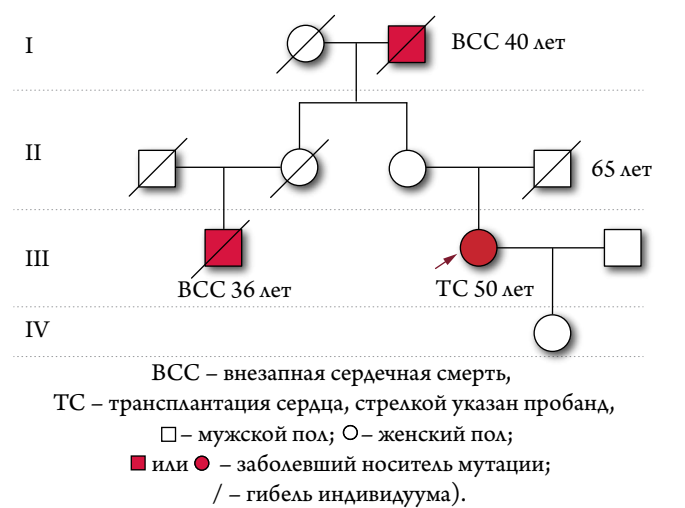


Рис. 6. Фрагменты секвенирования гена LAMP2 у пробанда Д. и членов семьи

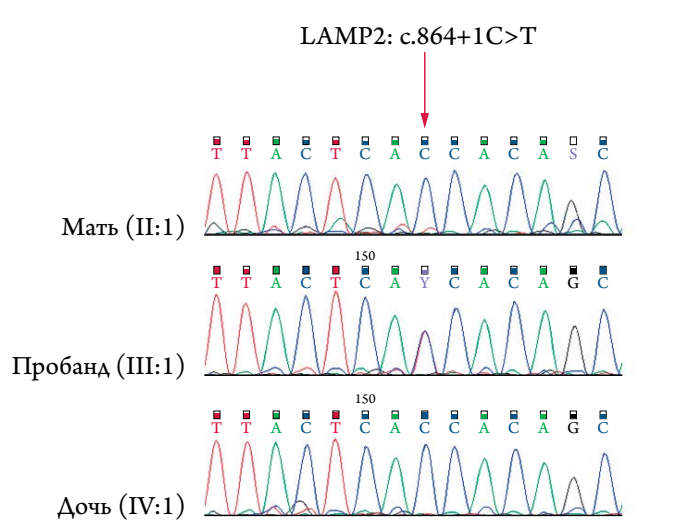
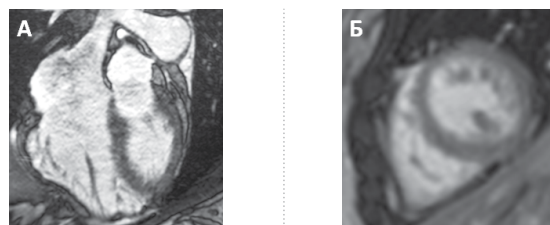


Таблица 3. Нозологическая классификация фенотипа КМП у пациентки Д. с болезнью Данона

Пробанда	Классификация MOGE(S)
III: 1	$M_{\text{Danon(D+NC+H)}} O_H[\uparrow\text{ALT}, \uparrow\text{AST}, \uparrow\text{LDH}, \uparrow\text{BNP}]$ $G_{\text{De Novo}} E_G\text{-[LAMP2: c.864+1C>T]} S_{D-IV}$

Рис. 7. Изображение МРТ сердца пациентки В. в двух проекциях



А) проекция по длинной оси (отчетливо визуализируется двухслойная структура миокарда ЛЖ и межтрабекулярные карманы).

Б) проекция по короткой оси (наблюдаются гипертрабекулярные зоны в средних сегментах передней, боковой и нижней стенки ЛЖ).

семьи в возрасте 40 и 36 лет (дедушка и двоюродный брат). У дочери и матери пробанда Д. признаков КМП или других морфофункциональных изменений сердца при обследовании не обнаружено. Генеалогическое древо семьи Д. в четырех поколениях представлено на рисунке 5.

С учетом семейного анамнеза (в соответствии с письменным информированным согласием) пациентке было проведено генетическое исследование. По результатам NGS, у пробанда Д. была обнаружена сплайсинг мутация гена LAMP2: с. 864+1C>T. Метод прямого секвенирования по Сенгеру был использован для генотипирования родственников пациентки (мать и дочь) и определения наследования выявленных вариантов. У матери и дочери указанная мутация LAMP2 не обнаружена. Согласно полученным данным (фрагменты секвенирования гена LAMP2 представлены на рисунке 6), выявленная мутация у пробанда Д. является de novo (спорадическая мутация). На это указывает LAMP2 отрицательный тест у матери. Биологический материал отца не был доступен для анализа, однако отсутствие у него признаков болезни и продолжительность жизни отца до 65 лет исключают носительство мутации и болезнь Данона, при которой средняя длительность жизни у мужчин составляет 19 ± 6 лет.

Таким образом, болезнь Данона у пациентки Д. подтверждена генетически. Представленный сложный фенотип КМП можно объяснить наличием дефицита протеина LAMP2, вызывающего развитие системного лизосомального накопления – гликогеноза. Специфическая КМП, с указанием фенотипа и генотипа по нозологической классификации MOGE (S), представлена в табли-

це 3 в виде буквенного международного индивидуального кода заболевания [6].

В представленном клиническом наблюдении бивентрикулярный НКМ является характерным анатомическим синдромом и составляющим компонентом специфической КМП при моногенной лизосомальной патологии – болезни Данона. Отсутствие общепринятых критериев НКМ на фоне сопутствующих изменений – значительной дилатации камер сердца, выраженной систолической дисфункции и гипертрофии миокарда – значительно усложняет интерпретацию результирующих данных современных методов визуализации.

Клиническое наблюдение 3.

Пациентка В., жен., 1991 г.р., обратилась в 2016 г. в РНПЦК с жалобами на колющие и ноющие боли в области сердца, чувство сердцебиения при быстрой ходьбе и одышку. При физикальном обследовании: астеническое сложение; кожные покровы и слизистые обычной окраски; АД 115/75 мм рт.ст.; Частота сердечных сокращений 67 уд./мин; сердечные тоны ритмичные, короткий систолический шум в точке Боткина; дыхание везикулярное, хрипов нет; пальпаторно увеличения печени и периферических отеков не выявлено. По данным ЭКГ – синусовый ритм, умеренная синусовая брадикардия с ЧСС 53 уд./мин, нормальное положение электрической оси сердца; по данным Холтеровского мониторирования – непатологическое количество предсердных экстрасистол (133 в сут.). При ЭхоКГ выявлены зоны гипертрабекулярного строения миокарда по типу НКМ на уровне среднего и верхушечно-го сегментов боковой и нижней стенок ЛЖ (отношение НКС/КС >2), а также АРХ в средней трети полости ЛЖ; нарушение локальной сократимости средне-бокового и верхушечно-бокового сегментов ЛЖ; незначительное снижение глобальной систолической функции (ФВ ЛЖ 52%) при отсутствии дилатации ЛЖ (КДО 88 мл, КСО 42 мл, КДД 55 мм). При МРТ исследовании были выявлены все признаки НКМ в области верхушки, переднего, бокового и нижнего сегментов ЛЖ (критерии: двухслойный миокард; отношение НКС/КС=17 мм/4 мм=4,25; сообщающиеся с полостью ЛЖ межтрабекулярные карманы); признаков фиброза миокарда при контрастном усилении не обнаружено; при неконтрастной МРТ-коронарографии – нормальная анатомия и проходимость коронарных артерий. Изображения сердца в двух МРТ проекциях представлены на рисунке 7.

В результате анализа данных анамнеза и ретроспективной оценки медицинской документации в период с 2009 по 2015 г. были получены дополнительные важные сведения: 1) жалобы на одышку, утомляемость и появление

периферических отеков, а также манифестация НКЛЖ (при ЭхоКГ в динамике) появились у пациентки В. во время третьей беременности; 2) впервые de novo гипертрабекулярное строение верхушки, передней и боковой стенок ЛЖ было обнаружено в 2015 г. в 3-м триместре 3-ей по счету беременности; 3) по данным предыдущих серийных ЭхоКГ (до 2015 г.) признаков морфоструктурных и функциональных изменений сердца не было зарегистрировано.

С учетом семейного анамнеза (не уточненные обстоятельства ранней смерти матери в возрасте 29 лет, наличие троих детей) было принято решение о проведении генетического тестирования. У пациентки В. было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования. В результате проведенного секвенирования (NGS) геномной ДНК с помощью коммерческой панели TruSight Cardiomyopathy Sequencing Panel (Illumina Inc., US) патогенных мутаций в 174 анализируемых генах не обнаружили.

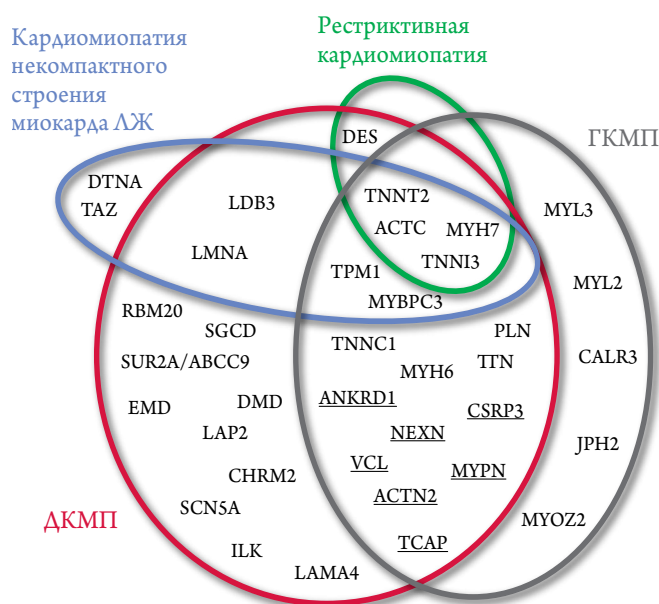
В 2018 г. пациентке В. и ее детям (9, 5 и 3 лет) проведено клинко-инструментальное исследование: физикальный осмотр, нейромышечное тестирование, ЭКГ, Холтеровское мониторирование и ЭхоКГ. Признаков гипертрабекулярности (или НКМ) по данным ЭхоКГ, изменений ЭКГ и нарушений сердечного ритма у детей не выявили. У матери, пациентки В., отмечалась положительная динамика – инволюция гипертрабекулярности по данным ЭхоКГ исследования, проведенного двумя независимыми экспертами: зона повышенной трабекулярности наблюдалась только в области верхушки ЛЖ (отмечена только одним экспертом); признаков НКМ, дилатации и дисфункции ЛЖ не обнаружено. От проведения контрольного МРТ исследования сердца пациентка отказалась.

В представленном случае у пациентки с перипартакльным и обратимым НКЛЖ триггером для развития НКМ (гипертрабекулярный эпифеномен) могли послужить гемодинамические изменения, вызываемые повышением объема циркулирующей крови на 50% и удвоением преднагрузки на материнское сердце в период 2–3-го триместра беременности. В исследовании S. Gati (2014 г.) у 25,4% бессимптомных женщин был выявлен эпифеномен de novo гипертрабекулярности ЛЖ во время беременности и обратное его развитие у 69,2% наблюдаемых через 8,1±4,2 месяца после родоразрешения [17].

Обсуждение

Наши наблюдения отражают текущую неопределенность в отношении патогенеза и значимости НКЛЖ. Анатомически синдром НКМ представляет собой

Рис. 8. Схематическое изображение перекрывающихся основных генов-кандидатов, ответственных за развитие НКЛЖ, ДКМП, ГКМП и РКМП



гипертрабекулярную морфологию сердечной стенки, которую оценивают с помощью высокоточных современных визуализирующих методик. Клинически синдром НКМ высоко вариабелен – нередко сопутствует другим заболеваниям сердца и экстракардиальной патологии или является неотъемлемым составным компонентом редкого заболевания.

Так, в первом клиническом случае (пробанд К.) диагностирован сложный семейный фенотип КМП (НКЛЖ в сочетании с ДКМП), ассоциированный с двумя патогенными мутациями (MYH7 и ACTC1), которые встречаются и при других первичных КМП (ДКМП, НКЛЖ, ГКМП). Во втором наблюдении (пробанд Д.) выявлен бивентрикулярный НКМ (с дилатацией и значительной систолической дисфункцией обоих желудочков, с гипертрофией ПЖ), обусловленный de novo мутацией гена LAMP2, вызывающей дефицит лизосом-ассоциированного мембранного протеина с развитием гликогеноза – болезни Данона; в этом случае НКМ – это важный составляющий анатомический синдром моногенной болезни. В третьем наблюдении (клинический случай В.) представлена перипартакльная эволюция приобретенного синдрома НКЛЖ.

При редких синдромах/заболеваниях НКМ является неотъемлемой частью КМП (болезни Данона и Фабри). Клиническая значимость НКМ, сопутствующего другим сердечным заболеваниям (60–65% случаев), по-прежнему остается неопределенной [7, 30–37]. Крайне гетерогенная генетическая составляющая

НКАЖ, которая совпадает (перекрывается) со спектром генетических мутаций, вызывающих и другие первичные формы КМП (ДКМП, РКМП, ГКМП), может свидетельствовать о возможном «континууме КМП, ассоциированных с мутациями генов саркомерных белков», т. н. «континуум КМП» был предложен группой итальянских ученых (М. Baldi с соавт., 2010 г.). Схематическое изображение основных перекрывающихся генов-кандидатов, ассоциированных с развитием НКАЖ, ГКМП, ДКМП и РКМП представлено на рисунке 8 [7, 36, 37, 43–48].

Приобретенные формы (у спортсменов), развитие НКАЖ на фоне другого заболевания (анемия, почечная недостаточность, ИБС) или его динамическая эволюция (представленный нами третий клинический случай обратного развития перипартального НКМ) свидетельствуют о том, что патогенез этого структурного расстройства является более сложным и патогенетическая роль эмбриогенеза – не единственная гипотеза. Другие патофизиологические теории развития НКАЖ базируются на вторичных механизмах, вызывающих формирование повышенной трабекулярности вследствие воздействия эпигеномных факторов на протяжении всей

жизни индивидуума [15–20]. Например, микроциркуляторная дисфункция или нарушения метаболизма могут приводить к ишемии миокарда, тем самым стимулируя увеличение трабекулярности [27]. Кроме того, повышенная трабекулярность развивается у пациентов с заболеваниями клапанного аппарата и при ХПН, гемодинамика которых отличается повышенной пред- и постнагрузкой [11, 13].

Патогенез приобретенного НКАЖ остается все еще недостаточно изученным, но гипотеза адаптивного механизма развития НКМ находит свое подтверждение в некоторых экспериментальных исследованиях. Повышение трабекулярности (своего рода увеличение эндокардиальной поверхности) является компенсационным механизмом для увеличения объема сердечного выброса желудочков с компрометированной сократительной функцией или подверженных значительной перегрузке давлением/объемом. Изучаются и другие вероятные механизмы развития гипертрабекулярности, обусловленные снижением адгезии кардиомиоцитов из-за нарушения функции щелевых контактов (gap junctions), которые локализируются во вставочных дисках соседних кардиомиоцитов (С. Agnisola, 1994 г.:

24 НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг
30 капсул
Одна капсула в день

СОСТАВ.* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.* Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.* Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью/пациенты старше 75 лет: у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т. е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.* Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.* «Предуктал» ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). «Предуктал» ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.* БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.* Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ.* Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и в выполнении работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.* Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрастиолы, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неустойчивой частоты: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзотематозный приступ, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.* Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. ФОРМА ВЫПУСКА.* Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.
АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7, тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: ЛП-003410 от 13.01.2016

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РЕКЛАМА

одна из первых изученных моделей некомпактности – губчатое сердце ледяной рыбы, которое способно обеспечивать адекватный ударный объем при низком давлении с помощью компенсаторной псевдогипертрофии) [11, 36, 37].

Таким образом, множественные генетические дефекты, вызывающие НКЛЖ, значительная вариабельность клинических и структурно-функциональных фенотипов НКЛЖ [36], детально не изученные и не уточненные механизмы взаимодействия патогенетического «континуума саркомерных и несаркомерных КМП», вызывают сомнения и разночтения у ведущих экспертов – кардиологов, генетиков, патофизиологов. Вопросы по разграничению НКЛЖ, как нозологически самостоятельной КМП или как сопутствующего анатомического синдрома НКМ, еще далеки от разрешения. Дополнительной сложностью является отсутствие унифицирующих критериев диагностики (критерии соответствия) на основе современных визуализирующих технологий и неоднозначная интерпретация роли НКМ (причина или следствие КМП). Все вышеперечисленные проблемы вносят свой вклад в существующую сегодня неопределенность в отношении конкретной генетической основы НКЛЖ и диктуют необходимость решения следующих важных задач:

- достижение профессионального рекомендательного консенсуса по унификации диагностических критериев НКЛЖ; более осторожный и взвешенный подход к диагностике изолированной НКМ, как самостоятельной формы КМП;
- проведение дальнейших исследований с формированием многоцентровых реестров НКЛЖ, с длительным наблюдением пробандов и их родственников, с анализом корреляции генотипов, фенотипов и клинических исходов НКМ.

Проведение генетического консультирования и молекулярного тестирования является целесообразным для пациентов, имеющих НКЛЖ как в изолированной форме, случайно выявленной во время медицин-

ского обследования, так и при сочетании НКЛЖ с другими формами КМП [45, 46].

Клиническое медицинское исследование должно включать обязательную оценку антропометрических данных, осмотр кожных покровов, глаз, волос, а также нейромышечное тестирование. Тщательный фенотипический анализ экстракардиальных признаков позволит исключить другие заболевания с присущей им гипертрабекулярностью, такие как болезнь Фабри, болезнь Данона или Нунан синдром. Клинический скрининг членов семьи первой линии родства помогает выявить, является ли НКЛЖ семейным или спорадическим [46]. Все данные важно интегрировать в семейные родословные, которые позволяют графически представить типы наследования болезни. В семьях с НКЛЖ некоторые родственники могут иметь изолированную форму НКЛЖ [45], тогда как другие могут иметь ВПРС или другие формы КМП [11], включая КМП и без НКЛЖ. Многообразие вариантов КМП у родственников диктует необходимость проведения сегрегационного анализа, позволяющего оценить роль той или иной мутации, особенно в семьях с наследованием множественных мутаций. Тщательное физикальное и клинико-инструментальное обследование целесообразно проводить всем членам семьи с гипертрабекулярностью, синдромом НКМ или НКЛЖ, независимо от результатов генетического тестирования. Вероятный диагноз КМП НКЛЖ следует рассматривать для тех пациентов, у которых, помимо критериев НКМ (по данным ЭхоКГ и МРТ), присутствует хотя бы один из следующих признаков: наличие НКЛЖ у родственника или нескольких членов семьи; идентифицированы патологические мутации генов, ассоциированных с НКЛЖ; выявлены локальные нарушения сократимости миокарда; а также наличие одного из таких осложнений, как клинически значимые аритмии, СН или тромбоэмболия [47, 48].

Конфликт интересов не заявлен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93 (1):11–5. DOI: 10.1136/hrt.2005.082271
2. Ulusoy R, Kucukarslan N, Kirilmaz A, Demiralp E. Noncompaction of ventricular myocardium involving both ventricles. *European Journal of Echocardiography*. 2006;7 (6):457–60. DOI: 10.1016/j.euje.2005.07.011
3. Ranganathan A, Ganesan G, Sangareddi V, Pillai AP, Ramasamy A. Isolated Noncompaction of Right Ventricle-A Case Report: Noncompaction of Right Ventricle. *Echocardiography*. 2012;29 (7):E169–72. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2012.01671.x
4. Maron BJ. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113 (14):1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
5. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2007;29 (2):270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
6. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S et al. The MOGE (S) Classification for a Phenotype – Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy. *Journal of the American*

22. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86 (6):666–71. PMID: 11711464
23. Stöllberger C, Gerecke B, Engberding R, Grabner B, Wandaller C, Finsterer J et al. Interobserver Agreement of the Echocardiographic Diagnosis of LV Hypertrabeculation/Noncompaction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8 (11):1252–7. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.04.026
24. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31 (9):1098–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp595
25. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46 (1):101–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045
26. Gati S, Rajani R, Carr-White GS, Chambers JB. Adult left ventricular noncompaction: reappraisal of current diagnostic imaging modalities. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7 (12):1266–75. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.09.005
27. Captur G, Syrris P, Obianyo C, Limongelli G, Moon JC. Formation and Malformation of Cardiac Trabeculae: Biological Basis, Clinical Significance, and Special Yield of Magnetic Resonance Imaging in Assessment. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31 (11):1325–37. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.07.003
28. André F, Burger A, Loßnitzer D, Buss SJ, Abdel-Aty H, Gianntsis E et al. Reference values for left and right ventricular trabeculation and non-compacted myocardium. *International Journal of Cardiology*. 2015;185:240–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.065
29. Petersen SE. CMR and LV Noncompaction: does it matter how we measure trabeculations? *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6 (9):941–3. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.03.007
30. Marchal P, Lairez O, Cognet T, Chabbert V, Barrier P, Berry M et al. Relationship between left ventricular sphericity and trabeculation indexes in patients with dilated cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2013;14 (9):914–20. DOI: 10.1093/ehjci/jet064
31. Sidhu MS, Uthamalingam S, Ahmed W, Engel L-C, Vorasettakarnkij Y, Lee AM et al. Defining Left Ventricular Noncompaction Using Cardiac Computed Tomography. *Journal of Thoracic Imaging*. 2014;29 (1):60–6. DOI: 10.1097/RTI.0b013e31828e9b3d
32. Ari ME, Cetin II, Kocabas A, Ekici F, Ceylan O, Surucu M. Decreased Deformation in Asymptomatic Children with Isolated Left Ventricular Non-compaction and Normal Ejection Fraction. *Pediatric Cardiology*. 2016;37 (1):201–7. DOI: 10.1007/s00246-015-1266-6
33. Niemann M, Liu D, Hu K, Cikes M, Beer M, Herrmann S et al. Echocardiographic quantification of regional deformation helps to distinguish isolated left ventricular non-compaction from dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14 (2):155–61. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr164
34. Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, Carey JC, Pysher TJ, Chin TK et al. Neonatal, Lethal Noncompaction of the Left Ventricular Myocardium Is Allelic with Barth Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 1997;61 (4):868–72. DOI: 10.1086/514879
35. Chen R, Tsuji T, Ichida F, Bowles KR, Yu X, Watanabe S et al. Mutation analysis of the G4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2002;77 (4):319–25. DOI: 10.1016/S1096-7192(02)00195-6
36. Arbustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68 (9):949–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.096
37. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *The Lancet*. 2015;386 (9995):813–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4
38. Azevedo O, Gaspar P, Sá Miranda C, Cunha D, Medeiros R, Lourenço A. Left Ventricular Noncompaction in a Patient with Fabry Disease: Overdiagnosis, Morphological Manifestation of Fabry Disease or Two Unrelated Rare Conditions in the Same Patient. *Cardiology*. 2011;119 (3):155–9. DOI: 10.1159/000330924
39. Kozor R, Callaghan F, Tchan M, Hamilton-Craig C, Figtree GA, Grieve SM. A disproportionate contribution of papillary muscles and trabeculations to total left ventricular mass makes choice of cardiovascular magnetic resonance analysis technique critical in Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17 (1):22. DOI: 10.1186/s12968-015-0114-4
40. Stollberger C, Finsterer J, Voigtlander T, Slany J. Is left ventricular hypertrabeculation/noncompaction a cardiac manifestation of Fabry's disease? *Zeitschrift für Kardiologie*. 2003;92 (11):966–9. DOI: 10.1007/s00392-003-1018-0
41. Digilio M, Bernardini L, Gagliardi M, Versacci P, Baban A, Capolino R et al. Syndromic non-compaction of the left ventricle: associated chromosomal anomalies: syndromic non-compaction of the left ventricle. *Clinical Genetics*. 2013;84 (4):362–7. DOI: 10.1111/cge.12069
42. Bahado-Singh RO, Zaffra R, Albayarak S, Chelliah A, Bolinjkar R, Turkoglu O et al. Epigenetic markers for newborn congenital heart defect (CHD). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;29 (12):1881–7. DOI: 10.3109/14767058.2015.1069811
43. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, Haneda N, Uese K, Miyawaki T et al. Novel Gene Mutations in Patients With Left Ventricular Noncompaction or Barth Syndrome. *Circulation*. 2001;103 (9):1256–63. DOI: 10.1161/01.CIR.103.9.1256
44. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P et al. Mutations in Sarcomere Protein Genes in Left Ventricular Noncompaction. *Circulation*. 2008;117 (22):2893–901. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746164
45. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2010;31 (22):2715–26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq271
46. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, Frohn-Mulder I, van der Smagt JJ, Phefferkorn JE et al. The Importance of Genetic Counseling, DNA Diagnostics, and Cardiologic Family Screening in Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3 (3):232–9. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.903898
47. Garcia-Pavia P, de la Pompa JL. Left Ventricular Noncompaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64 (19):1981–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.034
48. Van Waning JJ, Caliskan K, Hoedemaekers YM, van Spaendonck-Zwarts KY, Baas AF, Boekholdt SM et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):711–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.019

Материал поступил в редакцию 24/06/2018

Тарловская Е. И., Мережанова А. А.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

СУТОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КАТЕГОРИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость артериальной стенки, вариабельность артериальной жесткости

Ссылка для цитирования: Тарловская Е. И., Мережанова А. А. Суточная вариабельность жесткости артерий пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. Кардиология. 2018;58(S11):47–57

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение суточной вариабельности показателей артериальной жесткости в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. **Материалы и методы.** В исследование последовательно включали пациентов с эссенциальной АГ, поступивших в кардиологическое отделение Приволжского окружного медицинского центра с 1.11.2015 г. по 1.10.2017 г. Обследовано 134 пациента средний возраст 52 ± 1 год. В зависимости от категории общего сердечно-сосудистого риска пациенты были разделены на 3 группы – с I (наименьший риск) по III (наибольший риск). Проводили анализ СМАД на 12–14-е сутки (система BPLab фирмы «Петр Телегин»). Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ), толщину интима-медиа общих сонных артерий, проводился анализ липидного спектра. Для статистического анализа клинико-инструментальных данных был использован Т-критерий для независимых выборок и анализ ANOVA, был выполнен корреляционный анализ. **Результаты.** Пациенты III группы имели наибольший уровень ср. САД ($p_{I-III}=0,010$; $p_{II-III}=0,020$) и среднего пульсового АД (ПАД) ($p_{I-III}=0,002$; $p_{II-III}=0,002$), также у этих пациентов наблюдались более неблагоприятные показатели срАЛх ($p_{I-II}=0,025$; $p_{I-III}=0,004$), варАЛх ($p_{I-III}=0,004$) и срАСИ ($p_{I-III}=0,034$). При сравнении данных пациентов групп II и III с поправкой на пол и возраст найдено, что между группами сохраняются статистически значимые различия по величине варПАД ($p_{II-III}=0,008$), ААСИ ($p_{II-III}=0,043$), варАЛх ($p_{II-III}=0,049$), а также выраженная тенденция для варАСИ ($p_{II-III}=0,050$). Маркеры поражения органов-мишеней (ТИМ, ИММАЖ, СКФ) были более выражены в группе высокого риска. По мере увеличения группы риска снижался уровень ХС ЛПВП ($p_{I-III}=0,002$; $p_{II-III}=0,0001$), повышался уровень ТГ ($p_{I-III}=0,007$; $p_{II-III}=0,009$) и КА ($p_{I-III}=0,015$). Уровень ОХС был ниже у пациентов III группы в сравнении со II ($p_{II-III}=0,004$). Обнаружены статистически значимые связи показателей жесткости артериальной стенки с возрастом: срАЛх ($0,467$; $p<0,001$), варАЛх ($0,272$; $p<0,01$), срАСИ ($0,227$; $p<0,01$), варАСИ ($0,407$; $p<0,001$). Кроме того, у женщин наблюдались достоверные корреляционные связи средней и высокой силы между возрастом и показателями срПАД ($r=0,490$; $p<0,05$), варПАД ($r=0,540$; $p<0,05$), срАСИ ($r=0,460$; $p<0,05$) и варАСИ ($r=0,620$; $p<0,05$). С уровнем срСАД и срПАД наиболее тесно была связана варАСИ и срАСИ. Только срАСИ была связана с СКФ, и только варАСИ была связана с параметрами липидного спектра (ХС ЛПВП, ТГ, КА) и ИММАЖ. **Заключение.** Наиболее статистически значимая динамика наблюдалась при оценке варАСИ, которая изменялась в последовательности I гр. < II гр. < III гр. Скорректированный по полу и возрасту анализ продемонстрировал большую вариабельность жесткости артерий у пациентов группы высокого риска.

Tarlovskaya E. I., Merezhanova A. A.

Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

DAILY VARIABILITY OF ARTERIAL STIFFNESS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE CATEGORY OF CARDIOVASCULAR RISK

Keywords: hyperpiesis, stiffness of an arterial wall, variability of arterial stiffness

For citation: Tarlovskaya E. I., Merezhanova A. A. Daily variability of arterial stiffness of patients with arterial hypertension depending on the category of cardiovascular risk. Kardiologiia. 2018;58(S11):47–57

SUMMARY

Purpose. The study of the daily variability of arterial stiffness indicators, depending on the category of cardiovascular risk. **Materials and methods.** The study consistently included patients with essential hypertension who were admitted to the cardiology department of the Volga district medical center from November 1, 2015 to October 1, 2017. The study involved 134 patients with an average age of 52 ± 1 years. Depending on the category of total cardiovascular risk, the patients were divided into 3 groups from I (lowest risk) to III (highest risk). The analysis was carried out on ABPM for 12–14 days (BPLab system of “Peter Telegin” firm). Determined: glomerular filtration rate (GFR), the thickness of the intima-media of the common carotid arteries, analysis of the lipid spectrum. For statistical analysis of clinical and instrumental data, a T-criterion for independent samples was used and an ANOVA analysis was performed. A correlation analysis was performed. **Results.** Patients of group III had the highest level of av. SBP ($p_{I-III}=0.010$; $p_{II-III}=0.020$).

and mean pulse BP (PBP) ($p_{I-III}=0.002$; $p_{II-III}=0.002$), also more unfavorable the indicators cALALx ($p_{I-II}=0.025$; $p_{I-III}=0.004$), varALx ($p_{I-III}=0.004$) and av. ASI ($p_{I-III}=0.034$). When comparing the data of patients of groups II and III, adjusted for gender and age, it was found that statistically significant differences between the groups of varPAD ($p_{II-III}=0.008$), AASI ($p_{II-III}=0.043$), varALx ($p_{II-III}=0.049$), as well as a pronounced tendency for varASI ($p_{II-III}=0.050$). Markers of target organ damage (TIM, LVML, GFR) were more pronounced in the high-risk group. As the risk group increased, the level of HDL decreased ($p_{I-III}=0.002$; $p_{II-III}=0.0001$), the level of TG increased ($p_{I-III}=0.007$; $p_{II-III}=0.009$) and the CA ($p_{I-III}=0.015$). The total cholesterol level was lower in patients of group III compared to group II ($p_{II-III}=0.004$). Statistically significant relationships of arterial wall stiffness indicators with age were found: crALx (0.467, $p<0.001$), varALx (0.272, $p<0.01$), cpASI (0.227, $p<0.01$), varASI (0.407, $p<0.001$). In addition, women showed significant correlations of medium and high strength between age and mean values of mean SPD ($r=0.490$, $p<0.05$), varPAD ($r=0.540$, $p<0.05$), avAS ($r=0.460$, $p<0.05$) and varASI ($r=0.620$, $p<0.05$). VarASI and WedSASI were most closely associated with the level of SRSAD and SRPAD. Only cASI was associated with GFR, and only varASI was associated with the parameters of the lipid spectrum (HSLPVP, TG, KA) and LVML. *Conclusion.* The most statistically significant dynamics was observed when evaluating varASI, which varied in the sequence I gr. < II gr. < III gr. Corrected by sex and age, the analysis showed a greater variability in arterial stiffness in high-risk patients.

Артериальная гипертензия (АГ) является лидирующим ФР развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и таких осложнений, как инсульт, ИМ и хроническая болезнь почек (ХБП) [1]. Эпидемиологические исследования АГ в России продемонстрировали ее высокую распространенность – 40,8%, то есть более 42 млн. человек [2]. Суточное мониторирование АД (СМАД) в условиях обычной жизнедеятельности человека открывает дополнительные диагностические возможности, позволяя более точно оценить начальные отклонения в суточном ритме, величине АД, точнее отражает тяжесть АГ и ее прогноз [3].

Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2016г. подчеркивают важность выявления субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений и определения тактики лечения [4]. Согласно национальным и Европейским рекомендациям по АГ из гемодинамических показателей к факторам общего сердечно-сосудистого (СС) риска отнесено пульсовое АД (ПАД) [5, 6]. Недавно вариабельность АД (варАД) была определена как дополнительный независимый предиктор риска и для лиц с ССЗ [7–10], и для молодых [11] и относительно здоровых пациентов [12, 13].

Сосудистая стенка была впервые признана органом-мишенью АГ, а повышенная скорость пульсовой волны (СПВ) включена в перечень критериев субклинического поражения органов-мишеней у лиц с АГ в Европейских (2007 г.) [14] и Российских (2008 г.) [15] рекомендациях по диагностике и лечению АГ. Этот показатель сохранил свое значение и в пересмотре Европейских рекомендаций, принятых в 2013 г. [4]. По мнению экспертов, повышенная жесткость сосудистой стенки, по сути, «переклассифицирует» риск у лиц с промежуточным уровнем в высокий и очень высокий. Предполагается, что параметры, оценивающие жесткость сосудистой стенки, обеспечивают новую и клинически значимую информацию, кроме информации, предоставленной

стандартными ФР [16, 17]. В настоящее время эксперты считают, что сосудистая жесткость является одним из самых ранних обнаруживаемых патологических изменений стенки артерии и является сильным предиктором будущих сердечно-сосудистых осложнений и смертности [18]. По данным согласованного мнения российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике, повышенная артериальная жесткость может наблюдаться при таких состояниях, как старение, менопауза, недостаточная физическая активность, семейный анамнез АГ, СД 1 и 2 типа, ИМ, метаболический синдром, ожирение, курение, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень С-реактивного белка, гиперхолестеринемия, ИБС, ХСН, инсульт, хроническая болезнь почек (ХБП) [19].

Технологии, используемые для оценки сосудистой жесткости, делятся на инвазивные и неинвазивные, такие как осциллометрия, тонометрия, ультразвуковое и магнитно-резонансное исследование. Они существенно различаются по стоимости, времени, требуемому для измерения, и технической экспертизе, необходимой для проведения измерений, но все рассматриваются как рекомендуемые методы оценки параметров жесткости сосудистой стенки [18]. Большинство показателей сосудистой жесткости с учетом их вариабельности можно измерить с помощью отечественного регистратора АД «BPLab» (ООО «Петр Телегин», Россия) в комплексе с программой Vasotens [20, 21]. В изученной нами литературе практически отсутствуют данные, касающиеся вариабельности параметров артериальной жесткости в зависимости от категории СС риска.

Цель исследования – изучение суточной вариабельности параметров артериальной жесткости в зависимости от категории СС риска.

Материалы и методы

В исследование последовательно включали пациентов с АГ, поступивших в кардиологическое отделение Приволжского окружного медицинского центра (ФБУЗ

Леркамен®

Лерканидипин

Леркамен® Duo

Лерканидипин + Эналаприл



Лерканидипин — эффективное снижение АД и хорошая переносимость¹⁻³



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10, Леркамен® 20. МНН: лерканидипин. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. **Способ применения и дозы:** 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). **С осторожностью:** почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. **Побочные эффекты:** препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-006976/08 от 01.09.2008.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Duo: Регистрационный номер: ЛП №001184 МНН: Лерканидипин + Эналаприл. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг). Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропикамидолин) и также циклоsporином и грейпфрутовым соком; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром

глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца); левожелудочковая недостаточность, ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин); реноваскулярная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опыт применения отсутствует); печеночная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения/агранулоцитоз); тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопурином, прокаинамидом; одновременное применение с индукторами CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкалиемия; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен; анафилактические реакции при десенсибилизации к ядам перепончатокрылых; анафилактические реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности; пациенты негроидной расы; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков; первичный гиперальдостеронизм. **Способ применения и дозы:** Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейпфрутовым соком. Препарат Леркамен® Duo не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монопрепаратов лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Duo в дозе 10 мг+10 мг. Дозировка 10 мг+20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Duo в дозе 10 мг+20 мг. Дозу препарата выбирает врач. **Побочное действие:** Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Duo, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: головноекружение, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса; Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек; Нарушения общего характера: астения, усталость; Результаты обследований: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению препарата Леркамен® Duo: ЛП №001184 от 11.11.2011 с внесенными изменениями от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту.

1. Barrios V, Navarro A, Estera A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Canasco JL, Heranz L, Navarro-Cid J, Ruilope LM. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elyps study. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100. 2. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006, 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMG study. Br J Card, 2006; 13: 434-440.

Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Lerc_3_2018. Print
Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2018



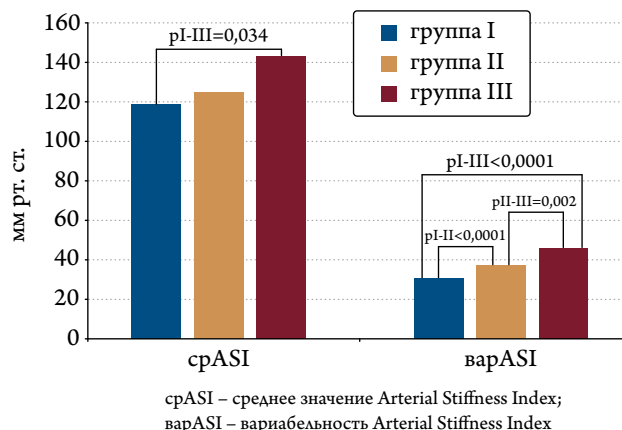
**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

По лицензии Recordati.
000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>.

«ПОМЦ КБ№ 4» ФМБА РФ г. Нижний Новгород) с 1.11.2015 г. по 1.10.2017 г. Обследовано 134 пациента в возрасте от 30 до 65 лет, средний возраст 53 ± 1 год (из них 71 мужчина и 63 женщины). В зависимости от категории общего СС риска [14] пациенты были разделены на 3 группы. Демографические и клинико-инструментальные данные пациентов в зависимости от группы СС риска представлены в таблице 1. Среди пациентов I группы не было пациентов с ожирением, II и III группы не различались по числу пациентов с ожирением (47,46% против 52,63%, $p=0,77$). Всем пациентам проводили антигипертензивную терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями [4]. Пациенты II и III групп получали статины: II группа – 26 (45,6%) пациентов, из них 22 (84,6%) пациента принимали аторвастатин в дозе 20 мг (4,5%) и 40 мг (95,5%) и 4 пациента (15,4%) розувастатин в дозе 10 мг; III группа – 41 (85,4%) пациент принимал статины, из них 38 (92,7%) пациентов принимали аторвастатин в дозах 10 мг (5,3%), 40 мг (84,2%) и 80 мг (10,5%), 3 (7,3%) пациента – розувастатин в дозах 10 мг (66,7%) и 20 мг (33,3%).

Проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на 12–14-е сутки пребывания в стационаре на фоне подобранной антигипертензивной терапии при достижении целевого уровня офисного АД $<140/90$ мм рт. ст. СМАД выполнялось с помощью системы BPLab фирмы «Петр Телегин» (Н. Новгород), использующей технологию Vasotens, которая включает инновационный метод анализа пульсовой волны на основе осциллометрических измерений АД из системы BPLab. Принцип осциллометрического метода основан на плетизмографии, где регистрируются изменения пульсирующего давления в плечевой артерии. Записи выполняются с помощью обычной плечевой манжеты для взрослых. Во время измерения АД формы сигнала давления в манжете записываются, оцифровываются и сохраняются в устройстве при выполнении пошаговой дефляции [21]. В приборе BPLab МнСДП-3 используется запись ЭКГ синхронно со сфигмограммой в процессе измерения АД. При этом измеряемой величиной является отрезок времени от максимума R-зубца ЭКГ до начала пульсовой волны на сфигмограмме, усредненной по всем кардиоциклам в пределах одного измерения АД [22]. Были рассчитаны: среднее значение пульсового АД (срПАД), среднее САД (срСАД), среднее ДАД (срДАД), среднее значение индекса артериальной жесткости (Arterial Stiffness Index) (срАСИ), время распространения отраженной волны (Reflected Wave Transit Time – RWTT), скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте (Pulse Wave Velocity in the aorta – PWVao), индекс аугментации

Рис. 1. Параметры ASI и вариабельности ASI в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска пациентов с артериальной гипертензией



(Augmentation index – Alx), а также вариабельность этих показателей в течение суток. Показатель ASI определялся при оценке ширины «вершины» осциллометрической кривой («колокола»), получаемой в плечевой окклюзионной манжете в процессе измерения АД. Верхняя часть сглаженного колокола (по уровню 80% от максимума) заменяется равновеликой трапецией. Ширина этой трапеции на уровне 95% от максимума, выраженная в мм рт. ст. и умноженная на 10, принимается за величину ASI. То есть фактически ASI, с одной стороны, частично зависит от величины САД и ПАД, а с другой – от скорости нарастания и убывания амплитуды осцилляций при снижении давления в манжете.

Для оценки поражения органов-мишеней определяли: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI, толщину интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий методом цветового дуплексного сканирования на аппарате MEDIACE SONOACE X6 датчиком L5-12/50EP (фирма Samsung MEDIACE, Республика Корея); определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) при ЭхоКГ на аппарате MEDIACE SONOACE X6 датчиком P2-4AH (фирма Samsung MEDIACE, Республика Корея). Анализ липидного спектра выполнялся на биохимическом анализаторе ILAB 650, США, Instrumentation Laboratory: общий ХС – ферментативный фотометрический тест (CHOD-PAP); ТГ – ферментативный фотометрический тест (GPO-PAP); ХС ЛПВП и ЛПНП – иммунотурбидиметрический метод; коэффициент атерогенности (КА) – расчетный.

Пациенты подписывали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании с соблюдением правил Хельсинкской декларации.

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета статистических программ «IBM SPSS Statistics. Version 19». Для анализа клинко-инстру-

Таблица 1. Демографические и клинично-инструментальные данные пациентов в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	p, mult	p, попарно
Мужчины, n (%)	17 (59)	25 (44)	29 (60)		
Женщины, n (%)	12 (41)	32 (56)	19 (40)		
Всего (n)	29	57	48		
Возраст, годы	39,9 [36,8; 43]	53,6 [51,5; 55,7]	57,3 [55,3; 59,3]	0,001	1–2=0,001; 2–3=0,038; 1–3=0,001
срСАД (мм рт. ст.)	126,1 [121,3; 130,9]	128,4 [125,2; 131,7]	135,9 [131,1; 140,8]	0,005	1–2=0,742; 2–3=0,020; 1–3=0,010
варСАД (мм рт. ст.)	13,6 [12,5; 14,7]	14,2 [13,3; 15,0]	13,6 [12,6; 14,6]	0,603	
срДАД (мм рт. ст.)	81,0 [77,7; 84,4]	81,8 [79,3; 84,4]	81,2 [76,9; 85,5]	0,943	
варДАД (мм рт. ст.)	11,3 [10,5; 12,1]	11,5 [10,9; 12,2]	10,6 [10,0; 11,2]	0,096	
срПАД (мм рт. ст.)	45,1 [41,8; 48,4]	46,6 [44,8; 48,4]	53 [49,5; 56,6]	<0,0001	1–2=0,756; 2–3=0,002; 1–3=0,002
варПАД (мм рт. ст.)	7,69 [6,63; 8,75]	8 [7,42; 8,58]	8,5 [7,77; 9,23]	0,337	
AASI	0,309 [0,246; 0,373]	0,312 [0,275; 0,348]	0,359 [0,309; 0,41]	0,234	
срASI (мм рт. ст.)	116,7 [105,2; 128,2]	123,4 [114,4; 132,3]	141,1 [125,7; 156,5]	0,023	1–2=0,756; 2–3=0,076; 1–3=0,034
варASI (мм рт. ст.)	30,1 [25,9; 34,4]	36,7 [33,0; 40,4]	45,2 [40,3; 50,1]	<0,0001	1–2 <0,0001; 2–3=0,006; 1–3<0,0001
срRWTT (мс)	153,4 [144,5; 162,3]	148,5 [142,6; 154,4]	144,8 [136,3; 153,3]	0,350	
варRWTT (мс)	18,2 [16,2; 20,2]	17,9 [16,3; 19,6]	19,4 [17,3; 21,5]	0,484	
срPWVao (м/с)	8,5 [7,5; 9,4]	9,1 [8,5; 9,8]	9,06 [8,3; 9,8]	0,509	
варPWVao (м/с)	1,38 [1,2; 1,6]	1,4 [1; 1,6]	1,44 [1,3; 1,6]	0,906	
Alx (%)	–32,8 [–41,5; –24]	–21,0 [–26,5; –15,6]	–17,8 [–22,3; –13,3]	0,005	1–2=0,025; 2–3=0,680; 1–3=0,004
варAlx (%)	15,2 [13,6; 16,9]	17,4 [16,2; 18,6]	19,1 [17,4; 20,7]	0,006	1–2=0,138; 2–3=0,209; 1–3=0,004
СКФ (мл/мин/1,73 м²)	87,4 [82,8; 92,1]	78,1 [74,4; 81,8]	79 [76,4; 81,6]	0,002	1–2=0,017; 2–3=0,533; 1–3=0,001
ТИМ (мм)	0,783 [0,73; 0,836]	1,042 [1,003; 1,081]	1,098 [1,072; 1,124]	<0,0001	1–2<0,0001; 2–3=0,069; 1–3<0,0001
ИММЛЖ (г/м²)	94,8 [88,6; 101]	132,2 [128,3; 136,1]	138,6 [134,8; 142,5]	<0,0001	1–2=0,0001; 2–3=0,066; 1–3=0,0001
ОХС (ммоль/л)	4,9 [4,5; 5,3]	5,5 [5,1; 5,8]	4,7 [4,4; 5,1]	0,004	1–2=0,079; 2–3=0,004; 1–3=0,816
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,8 [1,5; 2,0]	1,8 [1,6; 1,9]	1,4 [1,3; 1,5]	0,0001	1–2=0,988; 2–3=0,0001; 1–3=0,002
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,7 [2,4; 3,1]	3,0 [2,8; 3,3]	2,5 [2,3; 2,8]	0,026	
ТГ (ммоль/л)	1,4 [1,0; 1,7]	1,5 [1,3; 1,7]	2,1 [1,7; 2,4]	0,002	1–2=0,821; 2–3=0,009; 1–3=0,007
КА	2,0 [1,6; 2,4]	2,3 [2,0; 2,6]	2,7 [2,4; 3,1]	0,017	1–2=0,370; 2–3=0,167; 1–3=0,015

срСАД – среднесуточное САД; варСАД – варибельность в течение суток САД; ПАД – пульсовое АД; ASI – индекс ригидности артерий; RWTT – время распространения отраженной волны; PWVao – скорость пульсовой волны в аорте; Alx – индекс аугментации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интима-медия общих сонных артерий; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ОХС – общий ХС; ХС ЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – ХС липопротеидов низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности; p – показатель значимости различий между группами.

ментальных данных был использован Т-критерий для независимых выборок и анализ ANOVA. Уровень значимости для результатов анализа ANOVA представлен в таблице 1 в колонке «p mult», различия между 3 группами считались значимыми при p mult <0,025. В колонке «p попарно» представлен уровень значимости для межгрупповых сравнений с учетом поправки на множественное сравнение Тьюки. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Расчет корреляции между переменными осуществлялся при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Количественные переменные представлены как число пациентов среднее по группе с указанием 95% доверительного интервала.

Результаты

Пациенты достоверно различались по возрасту в зависимости от увеличения общего СС риска от I к III группе (p mult = 0,001) (табл. 1).

При оценке показателей СМАД показано, что по мере увеличения риска имеют место более высокие уровни срСАД (p_{I-III}=0,010; p_{II-III}=0,020) и срПАД (p_{I-III}=0,002; p_{II-III}=0,002). Пациенты I и II групп по этим показателям не различались.

Среди показателей жесткости артериальной стенки статистически значимо изменялись при увеличении СС риска срAlx (p_{I-II}=0,025; p_{I-III}=0,004), варAlx (p_{I-III}=0,004) и срASI (p_{I-III}=0,034). Пациенты II и III групп по этим показателям не различались (табл. 1).

Наиболее закономерно и статистически значимо изменялся показатель варASI, нарастая от уровня 30,1 в I группе к 45,2 мм рт. ст. в III группе пациентов с АГ (p_{I-II}<0,0001; p_{II-III}=0,002; p_{I-III}<0,0001) (рис. 1, табл. 1).

Динамики других показателей СМАД, таких как AASI, срRWTT, варRWTT, срPWVao, варPWVao, в зависимости от группы риска не найдено.

Был проведен дополнительный анализ с поправкой на пол и возраст (табл. 2). При сравнении данных пациентов с поправкой, II и III групп, в которых отсутствова-

Таблица 2. Клинико-инструментальные данные пациентов в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска с поправкой на пол и возраст

Показатель	Группа IIп	Группа IIIп	p
Мужчины, n (%)	15 (50)	15 (50)	
Женщины, n (%)	15 (50)	15 (50)	
Всего (n)	30	30	
Возраст, годы	56,2 [55,1; 56,9]	57,0 [56,3; 58,0]	0,056
срСАД (мм рт. ст.)	126,9 [123,1; 130,6]	129,7 [124,3; 135,2]	0,379
варСАД (мм рт. ст.)	13,6 [12,4; 14,8]	14,3 [13,0; 15,5]	0,461
срДАД (мм рт. ст.)	80,7 [78,4; 83,1]	80,1 [76,9; 83,3]	0,746
варДАД (мм рт. ст.)	10,9 [10,1; 11,7]	10,8 [9,9; 11,7]	0,822
срПАД (мм рт. ст.)	46,2 [43,4; 48,9]	49,6 [45,6; 53,5]	0,153
варПАД (мм рт. ст.)	7,2 [6,5; 7,9]	8,9 [7,9; 9,9]	0,008
AASI	0,310 [0,271; 0,350]	0,378 [0,324; 0,433]	0,043
срASI (мм рт. ст.)	130,4 [114,5; 146,4]	131,2 [117,2; 145,2]	0,741
варASI (мм рт. ст.)	34,7 [30,4; 39,0]	40,4 [35,2; 45,7]	0,050
срRWTT (мс)	145,1 [136,2; 153,9]	144,6 [138,3; 150,9]	0,935
варRWTT (мс)	19,3 [17,0; 21,6]	18,7 [16,4; 21,1]	0,741
срPWVao (м/с)	9,2 [8,2; 10,2]	9,9 [9,3; 10,5]	0,251
варPWVao (м/с)	1,45 [1,21; 1,69]	1,43 [1,24; 1,63]	0,896
Alx (%)	-21,9 [-28,5; -15,3]	-15,5 [-22,6; -8,5]	0,184
варAlx (%)	17,4 [15,7; 19,2]	19,9 [18,0; 21,8]	0,049
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	75,0 [69,4; 80,6]	72,9 [67,1; 78,7]	0,594
ТИМ (мм)	1,067 [0,954; 1,179]	1,107 [1,074; 1,139]	0,487
ИММЛЖ (г/м ²)	128,7 [122,1; 135,4]	130,7 [125,1; 136,3]	0,644
ОХС (ммоль/л)	5,5 [5,0; 6,1]	5,3 [4,9; 5,7]	0,449
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,8 [1,6; 2,1]	1,6 [1,5; 1,8]	0,192
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,0 [2,6; 3,5]	2,9 [2,5; 3,2]	0,504
ТГ (ммоль/л)	1,9 [1,4; 2,3]	2,2 [1,8; 2,6]	0,248
КА	2,3 [1,9; 2,7]	2,6 [2,2; 3,0]	0,302

ср – среднесуточное значение показателя; вар – вариабельность показателя в течение суток; ПАД – пульсовое АД; ASI – индекс ригидности артерий; RWTT – время распространения отраженной волны; PWVao – скорость пульсовой волны в аорте; Alx – индекс аугментации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интима-медия общих сонных артерий; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ОХС – общий ХС; ХС ЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – ХС липопротеидов низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности; p – показатель значимости различий между группами.

ли различия по полу и возрасту, найдено, что между группами сохраняются статистически значимые различия по величине варПАД ($p_{II-III}=0,008$), AASI ($p_{II-III}=0,043$), варAlx ($p_{II-III}=0,049$), а также выраженная тенденция для варASI ($p_{II-III}=0,050$).

Маркеры поражения органов-мишеней (ТИМ, ИММЛЖ, СКФ) закономерно изменялись по мере увеличения группы риска (табл. 1). ТИМ у пациентов II и III групп была больше, чем у пациентов I группы ($p_{I-II}<0,0001$; $p_{I-III}<0,0001$), пациенты II и III групп по этому показателю не различались. ИММЛЖ также был больше у пациентов II и III групп, чем у пациентов I группы ($p_{I-II}<0,0001$; $p_{I-III}<0,0001$), пациенты II и III групп по этому показателю не различались. Такая же закономерность наблюдалась и в отношении СКФ.

По мере увеличения СС риска наблюдался достоверно более низкий уровень ХС ЛПВП и более высокий уровень ТГ, уровни ХС ЛПНП статистически значимо не различались между группами (табл. 1).

Корреляционный анализ проведен для показателей жесткости артериальной стенки. Показаны статистически значимые связи с возрастом: срAlx ($0,467$, $p<0,001$), варAlx ($0,272$, $p<0,01$), срASI ($0,227$, $p<0,01$), варASI ($0,407$, $p<0,001$) (табл. 3). При корреляционном анализе в зависимости от пола показано, что у женщин наблюдаются достоверные корреляционные связи средней и высокой силы между возрастом и показателями СМАД, характеризующими жесткость артериальной стенки. У мужчин таких связей не наблюдалось (табл. 3).

Показатели жесткости сосудистой стенки, такие как срAlx, варAlx, срASI, варASI, имели корреляционные связи между собой и были связаны с возрастом пациентов (преимущественно у женщин) и с показателем ТИМ. С уровнем срСАД и срПАД наиболее тесно была связана варASI и срASI. Кроме того, только срASI была связана с СКФ и только варASI была связана с параметрами липидного спектра и ИММЛЖ (табл. 3).

Обсуждение

При оценке показателей СМАД в зависимости от группы СС риска найдено, что пациенты III группы имели более высокие уровни срСАД и срПАД, чем пациенты I и II групп, которые по этим показателям между собой не различались. Величина ПАД является признанным маркером поражения сосудистой стенки как органа-мишени при АГ и критерием повышенного СС риска [23]. Более высокий уровень срПАД у пациентов очень высокого риска в нашем исследовании свидетельствует о снижении эластичности стенок крупных артерий у этой категории больных АГ [23–25]. Связь между артериальной жесткостью и АГ хорошо установлена [26–30]. Существует мнение, что повышенная жесткость аорты у пациентов с АГ является следствием продолжительного течения заболевания [26]. Однако существует также большая база данных, свидетельствующих, что жесткость сосудистой стенки является причиной, а не следствием АГ у лиц среднего и пожилого возраста. С этой точки зре-

ния нарушение структуры и функции сосудистой стенки являются первичными по отношению к формированию АГ и в дальнейшем прогрессируют в процессе течения заболевания и с возрастом пациентов [27–30]. В нашем исследовании также найдены статистически значимые связи показателей жесткости артериальной стенки с возрастом: срAlx, варAlx, срASI, варASI. Обнаруженные у женщин корреляции между возрастом и показателями СМАД, характеризующими жесткость артериальной стенки, обнаруженные исключительно у женщин, возможно, объясняются тем, что у них исходно наблюдаются менее выраженные нарушения жесткости сосудов, чем у мужчин сопоставимого возраста, страдающих аналогичным сочетанием заболеваний сердечно-сосудистой системы, но с возрастом жесткость артериальной стенки нарастает в большей степени [31, 32]. Для исключения влияния пола и возраста на показатели жесткости артерий проведен анализ данных в группах, сопоставимых по гендерным признакам, в ходе которого установле-

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Пирсона между вариабельностью ASI и параметрами клинико-инструментальных данных пациентов, в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Возраст, годы	0,329 [–0,042; 0,621]	0,240 [–0,022; 0,471]	0,296* [0,012; 0,535]
срСАД (мм рт. ст.)	0,536** [0,211; 0,754]	0,542*** [0,328; 0,704]	0,673*** [0,481; 0,804]
варСАД (мм рт. ст.)	0,633*** [0,347; 0,811]	0,125 [–0,141; 0,373]	0,576*** [–0,496; 0,565]
срДАД (мм рт. ст.)	0,209 [–0,171; 0,534]	0,140 [–0,125; 0,386]	0,105 [–0,185; 0,378]
варДАД (мм рт. ст.)	0,496* [0,158; 0,730]	–0,020 [–0,279; 0,242]	0,350* [0,073; 0,577]
срПАД (мм рт. ст.)	0,580*** [0,271; 0,780]	0,771*** [0,639; 0,859]	0,831*** [0,716; 0,902]
варПАД (мм рт. ст.)	0,594*** [0,291; 0,789]	0,521*** [0,301; 0,688]	0,642*** [0,437; 0,783]
AASI	0,366 [–0,001; 0,646]	0,158 [–0,107; 0,402]	0,229 [–0,059; 0,481]
срASI (мм рт. ст.)	0,648*** [0,370; 0,820]	0,682*** [0,512; 0,800]	0,695*** [0,512; 0,818]
срRWTT (мс)	–0,231 [–0,551; 0,148]	–0,233 [–0,465; 0,029]	–0,208 [–0,465; 0,080]
варRWTT (мс)	0,114 [–0,264; 0,461]	–0,010 [–0,270; 0,251]	0,245 [0,042; 0,093]
срPWVao (м/с)	–0,117 [–0,463; 0,261]	0,311* [0,055; 0,529]	–0,002 [–0,286; 0,282]
варPWVao (м/с)	–0,069 [–0,425; 0,305]	0,125 [–0,140; 0,373]	–0,271 [–0,515; 0,014]
срAlx (%)	0,180 [–0,200; 0,512]	0,310* [0,054; 0,528]	0,193 [–0,097; 0,452]
варAlx (%)	0,402* [0,042; 0,670]	0,170 [–0,095; 0,412]	0,056 [–0,232; 0,335]
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,151 [0,229; 0,490]	0,201 [–0,063; 0,439]	–0,159 [–0,424; 0,131]
ТИМ (мм)	0,033 [–0,337; 0,395]	0,407** [0,164; 0,604]	–0,054 [–0,333; 0,234]
ИММЛЖ (г/м ²)	0,276 [–0,100; 0,584]	0,034 [–0,228; 0,292]	0,098 [–0,191; 0,372]
ОХС	0,118 [–0,260; 0,464]	0,124 [–0,142; 0,372]	0,104 [–0,185; 0,377]
ХС ЛПВП	–0,239 [–0,557; 0,139]	–0,170 [–0,413; 0,094]	–0,203 [–0,460; 0,086]
ХС ЛПНП	0,238 [–0,141; 0,556]	0,169 [–0,099; 0,413]	0,182 [–0,111; 0,446]
ТГ	0,178 [–0,201; 0,512]	0,195 [–0,069; 0,433]	–0,003 [–0,287; 0,281]
КА	0,326 [–0,046; 0,619]	0,180 [–0,084; 0,421]	0,259 [–0,027; 0,506]

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

срСАД – среднесуточное САД; варСАД – вариабельность в течение суток САД; срДАД – среднесуточное ДАД; варДАД – вариабельность в течение суток ДАД; срПАД – среднесуточное пульсовое АД; варПАД – вариабельность в течение суток ПАД; ASI – индекс ригидности артерий; RWTT – время распространения отраженной волны; PWVao – оценочная скорость пульсовой волны в аорте; Alx – индекс аугментации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интима-медия общих сонных артерий; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ОХ – общий ХС; ХС ЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – ХС липопротеидов низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

но, что пациенты очень высокого СС риска статистически значимо отличаются от пациентов высокого риска по таким параметрам, как варПАД, ААСI, варАIх и варАСI. Таким образом, параметры жесткости артериальной стенки, полученные неинвазивным методом при СМАД, возможно, могут быть рассмотрены как дополнительная информация о сердечно-сосудистом риске пациента.

Неинвазивное измерение артериальной жесткости активно использовалось в течение последних нескольких десятилетий. До недавнего времени результаты и методологии, используемые для оценки артериальной жесткости, были плохо согласованы. С введением рекомендаций по измерениям артериальной жесткости в 2006 г. в европейском консенсусном документе [24], публикацией международных эталонных стандартов в 2010 г. [33] и научного заявления Американской кардиологической ассоциации (АНА) об измерениях артериальной жесткости в США [34] теперь доступны улучшенные рекомендации, обеспечивающие большее единообразие в клинических исследованиях [18].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что неинвазивная оценка артериальной жесткости и центральной гемодинамики в амбулаторной практике может помочь в оценке нарушений структуры и функции сосудистой стенки у пациентов с АГ¹ [35–39].

В используемом нами устройстве применяется осциллометрический метод неинвазивной оценки гемодинамических параметров и жесткости артерий, подробно описанный в ряде работ [20, 40–42]. Точность устройства BPLab для оценки сосудистой жесткости изучалась ранее в сравнении с неинвазивным «золотым стандартом» – определением скорости пульсовой волны устройством SphygmoCor. Показаны выраженные корреляции для центрального САД ($r=0,98$, $p<0,0001$), для индекса аугментации аорты ($r=0,83$, $p<0,001$), для PWV ($r=0,85$, $p<0,001$). Это делает возможным самостоятельное использование системы BPLab для оценки жесткости артерий в процессе СМАД и позволяет расширить объем информации, получаемой при мониторинговании АД [20, 21].

В нашем исследовании параллельно с увеличением СС риска статистически значимо изменялись сpALx, варАIх и сpASI, варАСI. Однако по первым 3 параметрам пациенты II и III групп статистически значимо не различались, только уровень варАСI имел достоверные отличия во всех трех группах. При исключении влияния возраста и пола между II и III группами наблюдались различия по варПАД, ААСI, варАСI (выраженная тенденция) и варАIх.

Обращало на себя внимание, что наиболее закономерно группы отличались по вариабельности показателей, а не по абсолютному значению. Известно, что сте-

пень вариабельности АД в течение 24 часов является значительным и независимым ФР сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [43, 44], она тесно связана с поражением органов-мишеней и смертностью от всех причин, которая не зависит от уровня АД [45]. Эксперты считают, что повышенная 24-часовая вариабельность АД обусловлена повышением тонуса симпатической нервной системы, уменьшением сердечно-легочного рефлекса и увеличением артериальной жесткости [46]. Известно, что жесткость сосудистой стенки зависит от «пассивных» и «активных» механизмов регуляции, то есть артериальная жесткость не является стабильной величиной и может изменяться (модулироваться) функциональными компонентами [34]. «Пассивные» механизмы сосудистой жесткости обусловлены состоянием эластических и коллагеновых волокон в стенке артерии, сердечным ритмом (большая ЧСС связана с повышенной артериальной жесткостью) [47] и, по-видимому, генетическим полиморфизмом [34]. «Активные» механизмы, модулирующие артериальную жесткость, включают эндотелиальную функцию [48], низкоинтенсивное воспаление и окислительный стресс в сосудистой стенке, тонус симпатической нервной системы [49]. Степень влияния пассивного и активного (функционального) компонентов регуляции жесткости стенки зависит от типа артерии: большее влияние функционального компонента наблюдается в артериях мышечного типа (сонная и плечевая артерии) по сравнению с артериями эластического типа (аорта) [34]. Вариабельность ASI теоретически отражает влияние как пассивного, так и активного механизма регуляции сосудистой жесткости. В связи с этим повышение варАСI в зависимости от тяжести СС риска позволяет предположить, что такая динамика этого параметра является неблагоприятной и может быть рассмотрена в дальнейшем, как предиктор осложненного течения АГ. Тем более, что в нашем исследовании показано, что только варАСI имела связи умеренной силы с варСАД и варПАД.

Это положение подтверждается также тем, что все маркеры поражения органов-мишеней, которые мы рассматривали в нашем исследовании, а также параметры липидного спектра имели статистически значимую связь именно с показателем варАСI и сpASI, что свидетельствует о возможности их использования в качестве маркеров СС риска и более тяжелого течения АГ.

Таким образом, не только вариабельность САД может рассматриваться в качестве маркера СС риска, но, возможно, повышенная вариабельность жесткости сосудистой стенки, также имеет значение для негативной оценки прогноза пациентов с АГ и может являться «мишенью» лекарственной терапии.

¹ – Руководство пользователя ПО BPLab v. 3.0 (редакция 04.2009). Часть 1. – Нижний Новгород: ООО «Петр Телегин», 2009. – 134 с.

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**^{*1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**^{*1,3}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

Юперิโอ®

Надмолекулярный комплекс
Валсартан + Сакубитрил

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО
Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛПН-003532.

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению: Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. У пациентов, не получавших ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. • Нарушение функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуется начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. • Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание натрия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления натрия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипонатриемия или диет с высоким содержанием натрия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие:** Очень часто (≥10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипонатриемия, утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головноекружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. • Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременное применение препарата Юперิโอ с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (СФР < 60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, сиклифенолом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, ридоналтоном, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «НОВАРТИС ФАРМА»

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и непрямого ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

* По сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. † Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.

ООО «Новartis Фарма»

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.

Тел.: +7 495 967 12 70, факс: +7 495 967 12 68

www.novartis.ru

994054/UPE/ALL/0718/0

Заключение

- Среди показателей жесткости артериальной стенки, определенных неинвазивным осциллометрическим методом при проведении СМАД, статистически значимо изменялись при увеличении группы СС риска с rALx, varALx и с rASI, varASI. Наиболее закономерная и статистически значимая динамика наблюдалась при оценке varASI, которая изменялась в последовательности I гр. < II гр. < III гр. и была максимальной у пациентов очень высокого СС риска;

- При исключении влияния пола и возраста на показатели жесткости сосудистой стенки показано, что различия сохраняются и пациенты очень высокого СС риска имеют большую вариабельность показателей жесткости артерий (varПАД, varASI, varALx), чем пациенты группы высокого риска, вне зависимости от пола и возраста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М., Деев А.Д., Андреева Г.Ф. Скрытая неэффективность лечения АГ: частота и предикторы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (6):11–7. [Smirnova M.I., Oganov R.G., Gorbunov V.M., Deev A.D., Andreeva G.F. Masked inefficacy of arterial hypertension treatment: prevalence and predictors. Cardiovascular therapy and prevention. 2011;6:11–7.]
- Филиппов Е.В., Якушин С.С. Распространенность и особенности ведения больных АГ с различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). Медицинский Совет. 2013; (9):65–9. [Filippov E.V., Yakushin S.S. Prevalence of arterial hypertension, management of patients with arterial hypertension and varying degrees of risks of cardiovascular events (a study by MERIDIAN-RO). Meditsinsky sovet. 2013;9:65–9.]
- Рекомендации ESC по кардиоваскулярной профилактике 2016 – Доказательная медицина для всех.. [ESC recommendations on cardiovascular prevention (2016). European Journal of Preventive Cardiology. 2016.] [Internet] Available at: http://medspecial.ru/for_doctors/3/27957/
- Mancia G. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского общества гипертензии. Артериальная гипертензия. 2010;16 (1):4–42. [Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: European Society of Hypertension Task Force document. Arterial Hypertension. 2010;16 (1):4–42.]
- Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. Journal of Applied Physiology. 2008;105 (5):1652–60. DOI: 10.1152/japplphysiol.90549.2008
- Maroules CD, Khera A, Ayers C, Goel A, Peshock RM, Abbata S et al. Cardiovascular outcome associations among cardiovascular magnetic resonance measures of arterial stiffness: the Dallas heart study. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2014;16 (1):33. DOI: 10.1186/1532-429X-16-33
- Koudryavtsev S, Koudryavtsev S. Validation of the BPLab® 24-hour blood pressure monitoring system according to the European standard BS EN 1060–4:2004 and British Hypertension Society protocol. Medical Devices: Evidence and Research. 2011;193. DOI: 10.2147/MDER.S25800
- Posokhov I, Konradi A, Shlyakhto E, Mamontov O, Orlov A, Rogoza A. Day-to-day repeatability of the Pulse Time Index of Norm. Medical Devices: Evidence and Research. 2014;29. DOI: 10.2147/MDER. S58507
- Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32 (5):659–68. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.070
- Рекомендации по сердечно-легочной реанимации (AHA, 2015). [Internet] 2015. Available at: <http://CardioPlaneta.ru/emergency/313-rekomendacii-po-serdechno-legochnoy-reanimacii-aha-2015.html>
- Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. Progress in Cardiovascular Diseases. 2005;47 (5):314–9. PMID: 16003646
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62 (16):e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients with Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50 (8):768–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.064
- Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по АГ – главное событие 2007 г. [Karpov Yu. A. European recommendations on arterial hypertension are the main event of 2007. Russian Medical Journal. 2007.] [Internet] 2007. Available at: http://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Evropeyskie_rekomendacii_po_arterialnoy_gipertonii_glavnoe_sobytie_2007_g/
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Москва 2010. [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations.] [Internet] 2010. Available at: http://skoraya-novotr.ucoz.ru/load/diagnostika_i_lechenie_arterialnoj_gipertenzii_rossijskie_rekomendacii_moskva_2010/1-1-0-1
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63 (7):636–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063
- Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121 (4):505–11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
- Shah S. Review: Heart failure with preserved ejection fraction in African Americans. Ethnicity & Disease. 2012;22 (4):432–8. PMID: 23140073
- Согласованное мнение экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс ПКО, 2015). [проект]. [Internet] 2015. Available at: http://scardio.ru/news/nauchnomeditsinskie_novosti/opublikovan_proekt_soglasovannogo_mneniya_expertov_po_ocenke_arterialnoy_zhestkosti
- Townsend RR. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization. Pulse. 2016;4 (1):3–7. DOI: 10.1159/000448454
- Rogoza A, Kuznetsov. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens® and SphygmoCor® technology. Research Reports in Clinical Cardiology. 2012;27. DOI: 10.2147/RRCC.S30994
- Orlov A, Kotovskaya Y, Kobalava Z. Validation of the integration of technology that measures additional “vascular” indices into an ambulatory blood pressure monitoring system. Medical Devices: Evidence and Research. 2014;7:91–7. DOI: 10.2147/MDER.S61839
- Simon AC, Levenson J, Bouthier J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 1985;7 (5):675–80. PMID: 4030039

24. Рекомендации по лечению АГ. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; (1):7–94. [2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2014; (1):7–94.]
25. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27 (21):2588–605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
26. Wu C, Shlipak MG, Stawski RS, Peralta CA, Psaty BM, Harris TB et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Mortality and Cardiovascular Outcomes Among Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *American Journal of Hypertension*. 2017;30 (2):151–8. DOI: 10.1093/ajh/hpw106
27. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D et al. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *JAMA*. 2012;308 (9):875. DOI: 10.1001/2012.jama.10503
28. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 1999;34 (2):201–6. PMID: 10454441
29. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sonoda H et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Predicts Increase in Blood Pressure and Onset of Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2011;24 (6):667–73. DOI: 10.1038/ajh.2011.19
30. Dornellis J, Panaretou M. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Progression to Hypertension in Nonhypertensive Subjects. *Hypertension*. 2005;45 (3):426–31. DOI: 10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93
31. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation*. 2003;107 (1):139–46. PMID: 12515756
32. Protogerou AD, Blacher J, Aslangu E, Le Jeune C, Lekakis J, Mavrikakis M et al. Gender influence on metabolic syndrome’s effects on arterial stiffness and pressure wave reflections in treated hypertensive subjects. *Atherosclerosis*. 2007;193 (1):151–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.046
33. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL et al. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51 (14):1377–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.065
34. The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. *European Heart Journal*. 2010;31 (19):2338–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq165
35. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66 (3):698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033
36. Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Изменение параметров суточного мониторирования АД и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких на фоне применения валсартана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10 (1):25–30. [Karoly N. A., Dolishnaya G. R., Rebrov A. P. Changes in the parameters of monitoring pressure and arterial stiffness in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, against the background of valsartan treatment. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10 (1):25–30.]
37. Posokhov I, Kuznetsova T, Korneva V, Bryantseva E, Barkan V, Orlov A et al. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;247. DOI: 10.2147/VHRM.S61978
38. Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Evaluation of 24-Hour Arterial Stiffness Indices and Central Hemodynamics in Healthy Normotensive Subjects versus Treated or Untreated Hypertensive Patients: A Feasibility Study. *International Journal of Hypertension*. 2015;2015:1–10. DOI: 10.1155/2015/601812
39. Posokhov I, Kulikova N, Starchenkova I, Grigoricheva E, Evdokimov V, Orlov A et al. The “Pulse Time Index of Norm” highly correlates with the left ventricular mass index in patients with arterial hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;10:139. DOI: 10.2147/VHRM.S58351
40. Posokhov I, Minyukhina I, Lipatov. Analysis of 24-hour pulse wave velocity in patients with renal transplantation. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2013;6:125. DOI: 10.2147/IJNRD.S47011
41. Posokhov I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2013;6:11. DOI: 10.2147/MDER.S42082
42. Ageenkova O, Ageenkova O, Purygina. Central aortic blood pressure, augmentation index, and reflected wave transit time: reproducibility and repeatability of data obtained by oscillometry. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:649. DOI: 10.2147/VHRM.S24877
43. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Копченков И. И., Гусева Т. Ф., Бондарец О. В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ. Системные Гипертензии. 2015;12 (2):43–8. [Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Kopchenov I. I., Guseva T. F., Bondarets O. V. Stiffness of the vascular wall in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015;12 (2):43–8.]
44. Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan – amlodipine monotherapy and combination. *Hypertension Research*. 2014;37 (3):187–93. DOI: 10.1038/hr.2013.145
45. Dai H, Lu Y, Song L, Tang X, Li Y, Chen R et al. Visit-to-visit Variability of Blood Pressure and Risk of Stroke: Results of the Kailuan Cohort Study. *Scientific Reports*. 2017;7 (1). DOI: 10.1038/s41598-017-00380-9
46. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; i4098. DOI: 10.1136/bmj.i4098
47. Моисеева Н. М., Пономарев Ю. А., Сергеева М. В., Рогоза А. Н. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором BPLab®. *Артериальная гипертензия*. 2007;13 (1):1–5. [Moiseeva N. M., Ponomarev Yu. A., Sergeeva M. V., Rogoza A. N. Evaluation of arteries stiffness indicators according to bi-functional 24-hour monitoring of blood pressure and ECG using the BPLab® device. *Arterial hypertension*. 2007;13 (1):1–5.]
48. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 2002;39 (6):1083–7. PMID: 12052846
49. Avolio A, Butlin M, Liu Y-Y, Viegas K, Avadhanam B, Lindsay G. Regulation of arterial stiffness: Cellular, molecular and neurogenic mechanisms. *Artery Research*. 2011;5 (4):122–7. DOI: 10.1016/j.artres.2011.10.002

Материал поступил в редакцию 20/04/2018

Скопец И. С.¹, Везикова Н. Н.¹, Малыгин А. Н.²,
Исправникова А. А.¹, Нильва Е. С.², Белозеров Г. Н.²

¹ – ФГБОУ ВПО «ПетрГУ», 185910, Республика Карелия, Петрозаводск, пр-кт Ленина, д. 33,

² – ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова», 185019 г. Петрозаводск, Пирогова, д. 3

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОЧЕНЬ ПОЗДНЕГО ТРОМБОЗА БИОЛИМУС-ВЫДЕЛЯЮЩЕГО КОРОНАРНОГО СТЕНТА

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство,
тромбоз стента, острый коронарный синдром, дезагрегантная терапия

Ссылка для цитирования: Скопец И. С., Везикова Н. Н., Малыгин А. Н., Исправникова А. А., Нильва Е. С., Белозеров Г. Н.
Клинический случай очень позднего тромбоза биолимус-выделяющего коронарного стента. Кардиология. 2018;58(S11):58–64

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай развития очень позднего тромбоза биолимус-выделяющего стента передней нисходящей артерии, обсуждаются факторы риска и возможные пути профилактики развития данного осложнения.

Skopets I. S.¹, Vezikova N. N.¹, Malygin A. N.², Ispravnikova A. A.¹, Nilva E. S.², Belozеров G. N.²

¹ – Petrozavodsk State University, Lenin str. 33, Petrozavodsk, Russia 185910,

² – Republic hospital n. a. V. A. Baranov, Russian Federation, Petrozavodsk, Pirogova str. 3

VERY LATE BIOLIMUS-ELUTING CORONARY STENT THROMBOSIS: CASE REPORT

Keywords: transcatheter coronary intervention, stent thrombosis, acute coronary syndrome, disaggregation therapy

For citation: Skopets I. S., Vezikova N. N., Malygin A. N., Ispravnikova A. A., Nilva E. S., Belozеров G. N.

Very late biolimus-eluting coronary stent thrombosis: case report. Kardiologiya. 2018;58(S11):58–64

SUMMARY

The case of very late everolimus-eluting stent thrombosis in left arteria descendant (LAD) was presented. Risk factors and possible ways of this complication prevention are discussed.

Введение

Совершенствование оказания помощи пациентам с ОКС посредством оптимизации медикаментозной терапии и все более активного применения методик интервенционной реперфузии позволило снизить как госпитальную, так и отдаленную летальность при данной патологии. Широкое внедрение методов эндоваскулярной реваскуляризации миокарда обуславливает увеличение популяции пациентов, перенесших коронарную интервенцию. Так, в США ежегодно имплантируется более 1 млн. стентов [1]. Это сопровождается увеличением частоты развития острых и отдаленных осложнений стентирования, в первую очередь тромбозов стентов (ТС). Совершенствование интракоронарных устройств, появление стентов новых поколений, а также оптимизация дезагрегантной терапии после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) привели к существенному улучшению ситуации и снижению рисков развития ТС, однако частота этого грозного осложнения по-прежнему высока [2].

Выделяют предикторы риска развития ТС, среди них традиционные ФР (курение, СД, ожирение) [3, 4], особенности ангиопластики (бифуркационное стентирование), тип стента (голометаллический или лекарственный первого поколения) [5–7], стент малого диаметра и/или протяженный участок армирования, имплантация 2-х и более стентов, малаппозиция и пр.) [8], факторы, ассоциированные с фармакотерапией (резистентность к клопидогрелу, низкая приверженность пациента к терапии), состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией (тромбофилии, онкологические заболевания и пр.), активное воспаление в области атеромы, верифицируемое по уровню биомаркеров воспалительной активности (высокочувствительный С-реактивный белок – вчСРБ, молекулы адгезии, интерлейкины и пр.) [9, 10]. Однако на сегодняшний день отсутствует универсальная система оценки индивидуального риска ТС, что не позволяет своевременно оптимизировать тактику ведения пациента и предотвратить тромбоз.

СУВАРДИО® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ЛПНП И ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА, ЯВЛЯЯСЬ САМЫМ ДОСТУПНЫМ ЕВРОПЕЙСКИМ РОЗУВАСТАТИНОМ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ^{1,2}

- РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ ПРЕДСТАВЛЕН В 127 СТРАНАХ МИРА*
- В МИРЕ ПРОДАЕТСЯ БОЛЕЕ 36 МИЛЛИОНОВ ТАБЛЕТОК КАЖДЫЙ МЕСЯЦ³
- ЯВЛЯЕТСЯ САМЫМ ДОСТУПНЫМ РОЗУВАСТАТИНОМ ЕВРОПЕЙСКОГО КАЧЕСТВА²



Рег. уд. ЛП-003023

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: розувастатин. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет — у мужчин, старше 60 лет — у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, такого как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Для суточной дозы 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК < 60 мл/мин); гипотиреоз; миопатии в анамнезе, включая наследственные; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; применение у пациентов монголоидной расы; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь. В любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата, окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина, и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: со стороны нервной системы — часто: головная боль, головокружение; нарушения со стороны эндокринной системы — часто: сахарный диабет 2-го типа; со стороны пищеварительной системы — часто: запор, тошнота, боль в области живота; лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глutamилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы; прочие — часто: астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки; нарушения со стороны мочевыделительной системы — при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее, чем у 1 % пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3 %, принимающих препарат в дозе 40 мг; нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата соединительной ткани — часто: миалгия. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой! Через 2–4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Определение показателей функции печени рекомендуется проводить за и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятых потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомотивной реакции (риск развития головокружения).

Рег. уд. ЛП-003023

* По состоянию на январь 2018 г. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сувардио® 2. По данным ООО «Ай Эм Эс Хэлс» за 15 января 2018 года Сувардио® является самым доступным розувастатином в дозировке 10 и 20 мг согласно анализу средней розничной цене розувастатинов в продаже на территории РФ в аналогичных дозировках. 3. Data source: IMS MIDAS Nov'17

ЗАО «Сандоз» 125315, г. Москва, Ленинградский пр. Д.72 корп.3 Тел.: +7 (495) 660-75-09; www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis Division

RU1802777112

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Кроме того, известно, что риск развития ТС максимален в течение первых месяцев после стентирования и существенно снижается через 12 месяцев после ЧКВ, что определяет стандартные сроки проведения двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) после ургентного ЧКВ [11]. Тем не менее возможны случаи развития очень поздних ТС, что требует динамической оценки индивидуального риска тромботических и геморрагических осложнений с целью оптимизации объема и сроков антитромбоцитарной терапии. Нами представлен случай развития очень позднего ТС с лекарственным покрытием, развившегося спустя 43 месяца после экстренного ЧКВ.

Клинический случай

Пациент 61 года, курильщик (индекс курящего человека 42 пачка/лет). Около 20 лет страдает АГ с максимальными подъемами АД до 190/100 мм рт. ст. В последние годы на фоне постоянной антигипертензивной терапии (рамиприл, амлодипин) привычное АД в пределах 140–150/80–95 мм рт. ст.

Наследственность по ранним сердечно-сосудистым событиям не отягощена. Сахарным диабетом не страдает. Ранее клинических проявлений ИБС не было. Из сопутствующей патологии знает о наличии хронического гастрита и доброкачественного увеличения предстательной железы.

Известно, что в феврале 2014 года пациент перенес ИМ с подъемом сегмента ST, по поводу которого находился на лечении в региональном сосудистом центре г. Петрозаводска. При поступлении выполнено экстренное ЧКВ на инфаркт-ответственной артерии: стентирование проксимального сегмента правой коронарной артерии в зоне острой тромботической окклюзии эверолимус-выделяющим стентом (Xience V 3,5*23 мм). На основании ЭКГ картины, данных ЭхоКГ и динамики концентрации тропонина I был диагностирован острый не Q нижний ИМ. В анализах крови при поступлении обращала на себя внимание выраженная дислипидемия с уровнями общего ХС 6,4 ммоль/л, ЛПНП 4,2 ммоль/л.

Кроме того, по ангиографическим данным у пациента выявлен значимый бифуркационный стеноз (80%, 1.1.1. по Medina) среднего сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), в связи с чем вторым этапом было проведено стентирование ПНА биолимус-выделяющим стентом (Biomatrix 2,75*28 мм) с NC-постдилатацией зоны пластики.

После ЧКВ пациент получал терапию: аспирин 125 мг/сутки, клопидогрел 75 мг/сутки (12 месяцев после ИМ с последующей отменой), аторвастатин 40 мг/сутки, рамиприл 7,5 мг/сутки, бисопролол 10 мг/сутки. На фоне терапии клинических проявлений ИБС не было, толерантность к физическим нагрузкам была сохранена,

Рис. 1. Электрокардиограмма пациента при поступлении

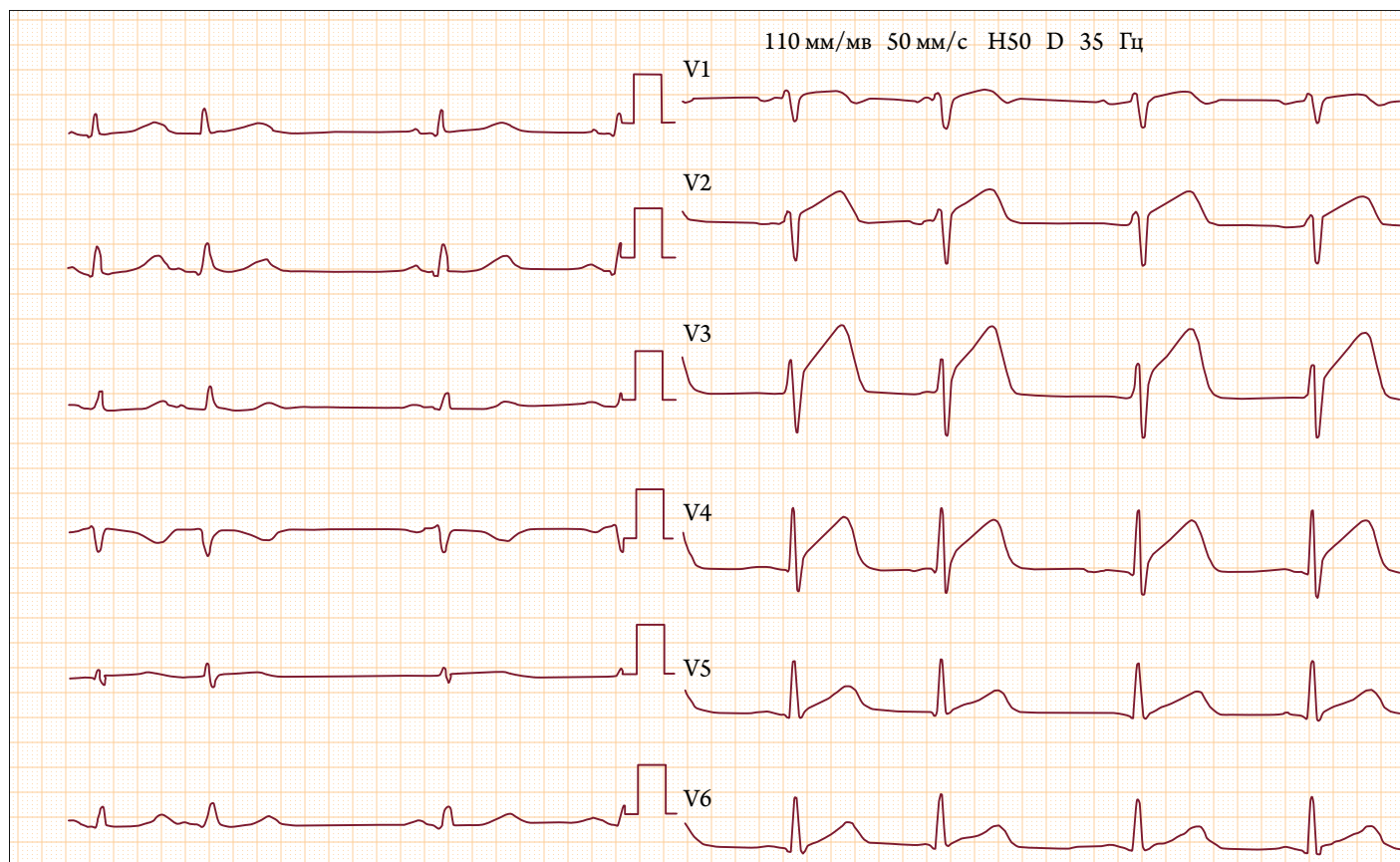


Рис. 2. Ангиографическая картина тромбоза стента среднего отдела ПНА

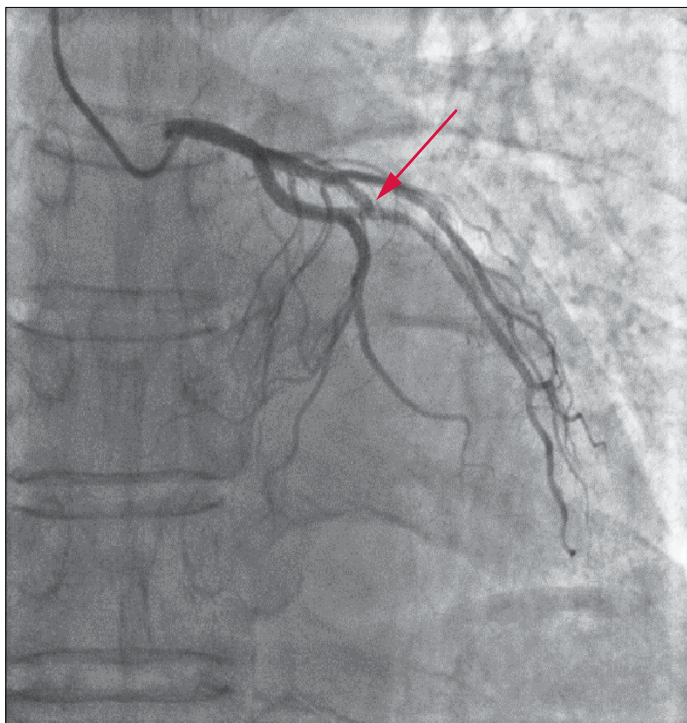
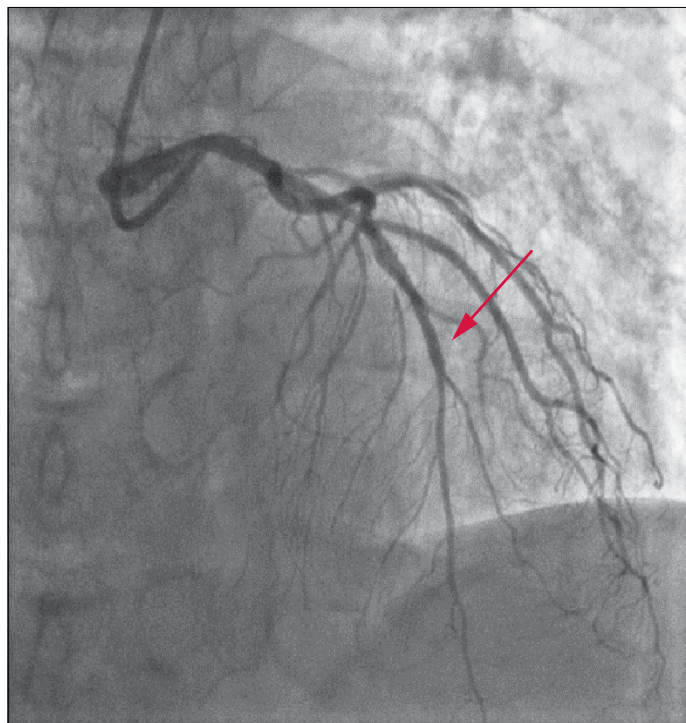


Рис. 3. Итоговый результат пластики: восстановление кровотока по ПНА



значения АД при самоконтроле 120–140/80–90 мм рт. ст. Пациент продолжал курить по 20 сигарет в день.

Ухудшение состояния наступило остро 27 октября 2017 года, в 20:25 у пациента развился ангинозный статус, в связи с чем он был экстренно госпитализирован бригадой скорой помощи в региональный сосудистый центр. Догоспитальная терапия включала аспирин 250 мг внутрь, клопидогрел 300 мг внутрь, гепарин 5000 единиц внутривенно.

На ЭКГ при поступлении зарегистрирован синусовый ритм, одиночная наджелудочковая экстрасистолия, значимая элевация сегмента ST в отведениях, характеризующих передне-боковую стенку ЛЖ (рис. 1).

В приемном покое дана нагрузочная доза тикагрелора (180 мг перорально), после чего в 21:40 пациент был транспортирован в рентгенооперационную для экстренного ЧКВ.

На коронарографии верифицирован окклюзирующий ТС среднего сегмента ПНА (рис. 2).

Проведены тромбоаспирация и стентирование ПНА биолимуc-выделяющим стентом (Biomatrix 2,75*14 мм) (рис. 3).

После вмешательства ангинозные боли не рецидивировали, элевация ST по данным ЭКГ значительно уменьшилась (рис. 4).

С учетом развития ТС после ЧКВ в 22:47 пациенту был сделан анализ крови для определения агрегационной способности тромбоцитов (система VerifyNow), по результатам которой показатель PRU (P_2Y_{12} reactive

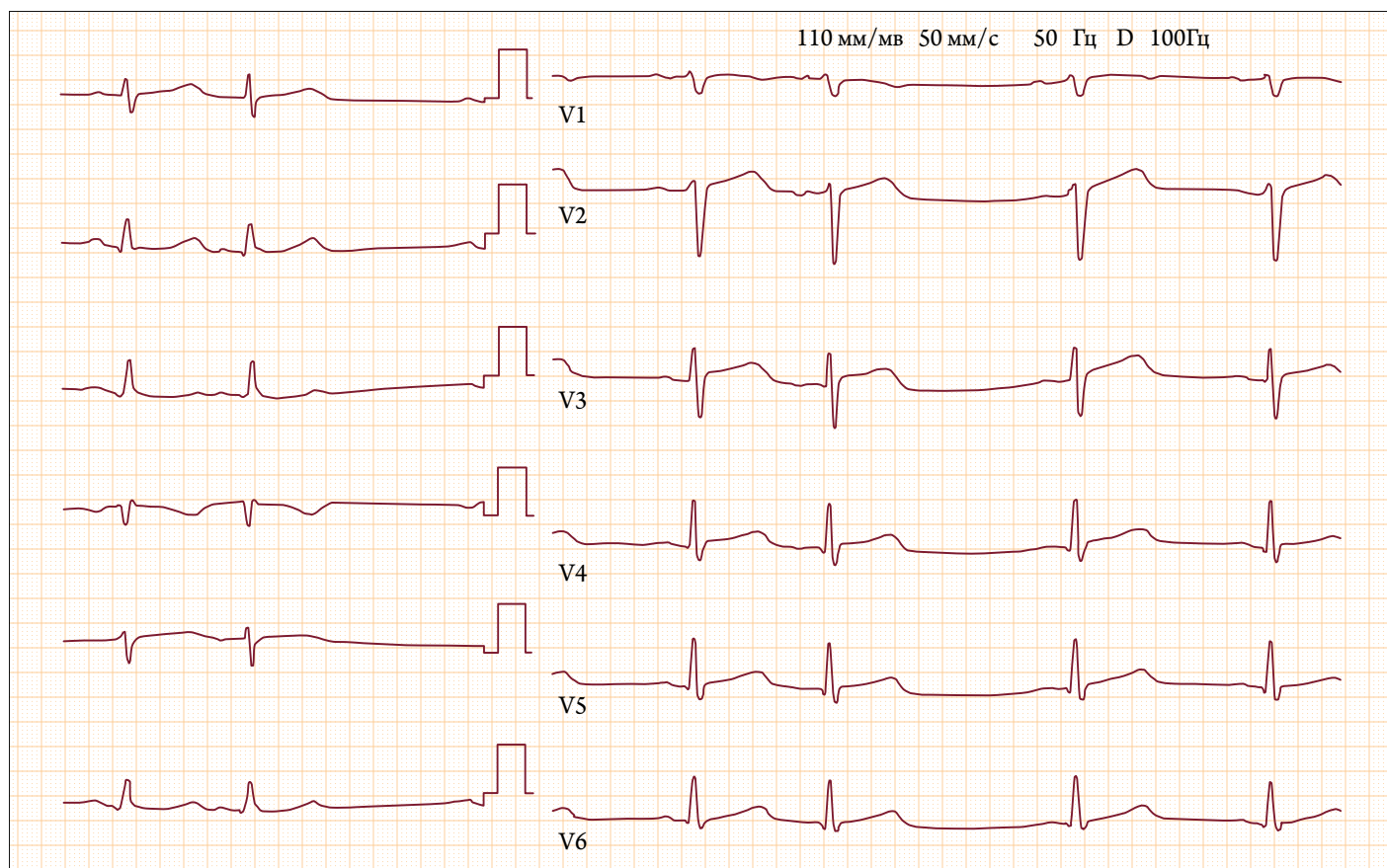
unit, единицы реактивности P_2Y_{12}) составил 223 (недостаточное ингибирование, целевой диапазон 0–208), показатель ARU (aspirin reactive unit, единицы реактивности аспирина) составил 465 (целевой диапазон 0–550). Продолжена антиагрегантная терапия аспирином (125 мг/сутки) и тикагрелором (90 мг 2 раза/сутки). Через 11 часов от начала заболевания выполнено контрольное определение агрегационной способности, по результатам которой PRU составил 82 (целевой диапазон).

В дальнейшем у пациента был диагностирован повторный не Q передне-боковой ИМ. На фоне медикаментозной терапии, включавшей ДААТ, β -АБ, иАПФ, статинов, течение инфаркта без осложнений. Обращала на себя внимание дислипидемия: уровень общего ХС 5,1 ммоль/л, ЛПНП 2,3 ммоль/л. На 15-е сутки пациент выписан для дальнейшего амбулаторного лечения.

При выписке рекомендовано продолжить терапию: аспирин 100 мг/сутки, тикагрелор 90 мг 2 раза/сутки (не менее 12 месяцев с последующей оценкой целесообразности проведения пролонгированной ДААТ), омега-3 20 мг/сутки, рамиприл 5 мг 2 раза/сутки, бисопролол 10 мг/сутки, аторвастатин 80 мг/сутки.

Через 9 месяцев после повторного ИМ в ходе телефонного контакта с пациентом он сообщил, что на фоне хорошей приверженности к терапии повторных атеротромботических событий у него не было, симптомных проявлений ИБС нет, толерантность к физической нагрузке сохранена. Профиль АД по результатам самоконтроля

Рис. 4. Электрокардиограмма пациента после ЧКВ



120–130/70–80 мм рт. ст., показатели липидного спектра амбулаторно не определялись.

Обсуждение

Представлен случай очень позднего тромбоза (через 43 месяца после ЧКВ) биолимус-выделяющего стента. Возможность развития столь поздних осложнений ЧКВ определяет необходимость индивидуальной оценки риска непосредственных и отдаленных тромботических событий для оптимизации антитромбоцитарной терапии. В приведенном клиническом случае у больного имела место имплантация стента второго поколения (биолимус-выделяющего), применение которого ассоциировано с минимальным риском отдаленных тромбозов, в первую очередь за счет использования биорезорбируемых полимеров в структуре [5, 7, 12]. Однако следует отметить, что у пациента имелись независимые ангиографические предикторы развития ТС: с учетом локализации поражения (средний сегмент ПНА), был использован стент небольшого калибра и большой протяженности (свыше 25 мм), проведена бифуркационная пластика.

Кроме того, обращает на себя внимание наличие у пациента нескольких традиционных ФР развития ИБС на момент клинического дебюта заболевания. В то же время анализ последующих этапов лечения демонстри-

рует отсутствие эффективной коррекции таких модифицируемых факторов, как курение, АГ и дислипидемия, которые ассоциированы с повышенным риском развития первичных и повторных атеротромботических событий.

С учетом развития у пациента очень позднего тромбоза биолимус-выделяющего стента при оценке индивидуального риска повторного сердечно-сосудистого события, помимо учета вклада традиционных ФР, целесообразно определение динамики биомаркеров воспаления, ассоциированных с повышенным риском тромботических осложнений (вЧСРБ, интерлейкинов-1 и -6, внутриклеточных и сосудистых молекул адгезии и т. п.). Роль биомаркеров воспаления в прогнозировании повторных атеротромботических событий была изучена в нескольких крупных исследованиях. Так, в исследовании CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) было продемонстрировано клиническое значение высокого уровня вЧСРБ у пациентов, перенесших ОКС, а также возможность снижения кардиоваскулярного риска при применении препарата канакинумаб – моноклонального антитела к интерлейкину-1 β [13, 14]. Кроме того, с учетом развития позднего ТС, в представленном случае целесообразна оценка риска ишемических/геморрагических событий через 12 месяцев после ОКС по шкале DAPT

для решения вопроса о продлении двойной дезагрегантной терапии на более длительный период [1, 11, 15].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует, что у пациента, перенесшего ЧКВ, длительно сохраняется риск развития тромботических осложнений, даже при отсутствии явных клинических и ангиографических предикторов развития ТС. Это определяет необходимость динамической оценки индивидуального

риска тромботических/геморрагических осложнений с целью оптимизации противовоспалительной и ангиагрегантной терапии. Приведенный клинический случай – наглядный пример упущений в проведении первичной и вторичной профилактики в реальной клинической практике, что также сопряжено с высоким риском кардиоваскулярных событий.

Конфликт интересов

по данной статье у всех авторов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Claessen BE, Henriques JPS, Jaffer FA, Mehran R, Piek JJ, Dangas GD. Stent Thrombosis. JACC: Cardiovascular Interventions. 2014;7(10):1081–92. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.05.016
2. Ганюков В. И., Шилов А. А., Бохан Н. С., Моисеенков Г. В., Барбараш Л. С. Причины тромбозов стентов коронарных артерий. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2011;(27–28):29–34. [Ganiukov V. I., Shilov A. A., Bokhan N. S., Moiseenkov G. V., Barbarash L. S. The Causes of Thromboses in the Coronary Artery Stent. The International Journal of Interventional Cardiology. 2011;(27–28):29–34.]
3. Honda T, Fujimoto K, Miyao Y, Koga H, Ishii M. Current cigarette smoking is an independent risk factor for subacute stent thrombosis in acute myocardial infarction patients. Journal of Cardiology. 2014;63(5):358–64. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.10.007
4. Schmiegelow M, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Andersson C, Lyngbæk S, Pedersen S et al. Relation of Body Mass Index to Risk of Stent Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention. The American Journal of Cardiology. 2012;110(11):1592–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.07.029
5. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Stone GW. Stent selection to minimize the risk of stent thrombosis: Current Opinion in Cardiology. 2014;29(6):S78–85. DOI: 10.1097/HCO.000000000000102
6. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation



И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*



Регистрационное удостоверение – капсулы 25 мг ПН№011953/01 от 5.11.2013, таблетки 50 и 100 мг ПН№012681/01 от 18.02.2015

РЕКЛАМА

 **Верошпирон**
СПИРОНОЛАКТОН
Калийсберегающий диуретик

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия)
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
тел.: +7 (495) 987 1555, www.g-richter.ru

- drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC: Cardiovascular interventions*. 2013;6(12):1267–74. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.06.015
7. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Stent Thrombosis in Drug-Eluting or Bare-Metal Stents in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(12):1552–62. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.05.026
8. Armstrong EJ, Sab S, Singh GD, Lim W, Yeo K-K, Waldo SW et al. Predictors and Outcomes of Recurrent Stent Thrombosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(10):1105–13. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.05.017
9. Dangas GD, Claessen BE, Mehran R, Xu K, Fahy M, Parise H et al. Development and Validation of a Stent Thrombosis Risk Score in Patients with Acute Coronary Syndromes. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(11):1097–105. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.07.012
10. Centemero MP, Stadler JR. Stent thrombosis: an overview. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2012;10(5):599–615. DOI: 10.1586/erc.12.38
11. 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
12. Lotfi A, Reejhsinghani R. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions. *Vascular Health and Risk Management*. 2015;93. DOI: 10.2147/VHRM.S43357
13. Cai Z, Shen L, He B. Moving with and beyond CANTOS: How to put out the fire of inflammation in atherosclerosis? *International Journal of Cardiology*. 2015;195:45–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.123
14. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: Rationale and Design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *American Heart Journal*. 2011;162(4):597–605. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.012
15. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320

Материал поступил в редакцию 18/06/2018



Статин №1!¹

АТОРИС[®]

аторвастатин
таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг и 40 мг

Показания к применению:²

- ☐ Гиперлипидемия
- ☐ Первичная профилактика ССО
- ☐ Вторичная профилактика ССО у пациентов с ИБС

Способ применения:²

- ☐ 1 раз в любое время суток независимо от приема пищи

Форма отпуска:²

- ☐ По рецепту врача.

Упаковка:²

- ☐ 10 мг и 20 мг по 30 и 90 таблеток;
- ☐ 30 мг и 40 мг по 30 таблеток.

ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Источники информации: 1. Аналитические базы данных компании IMS за период январь-декабрь 2017 г
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аторис[®].

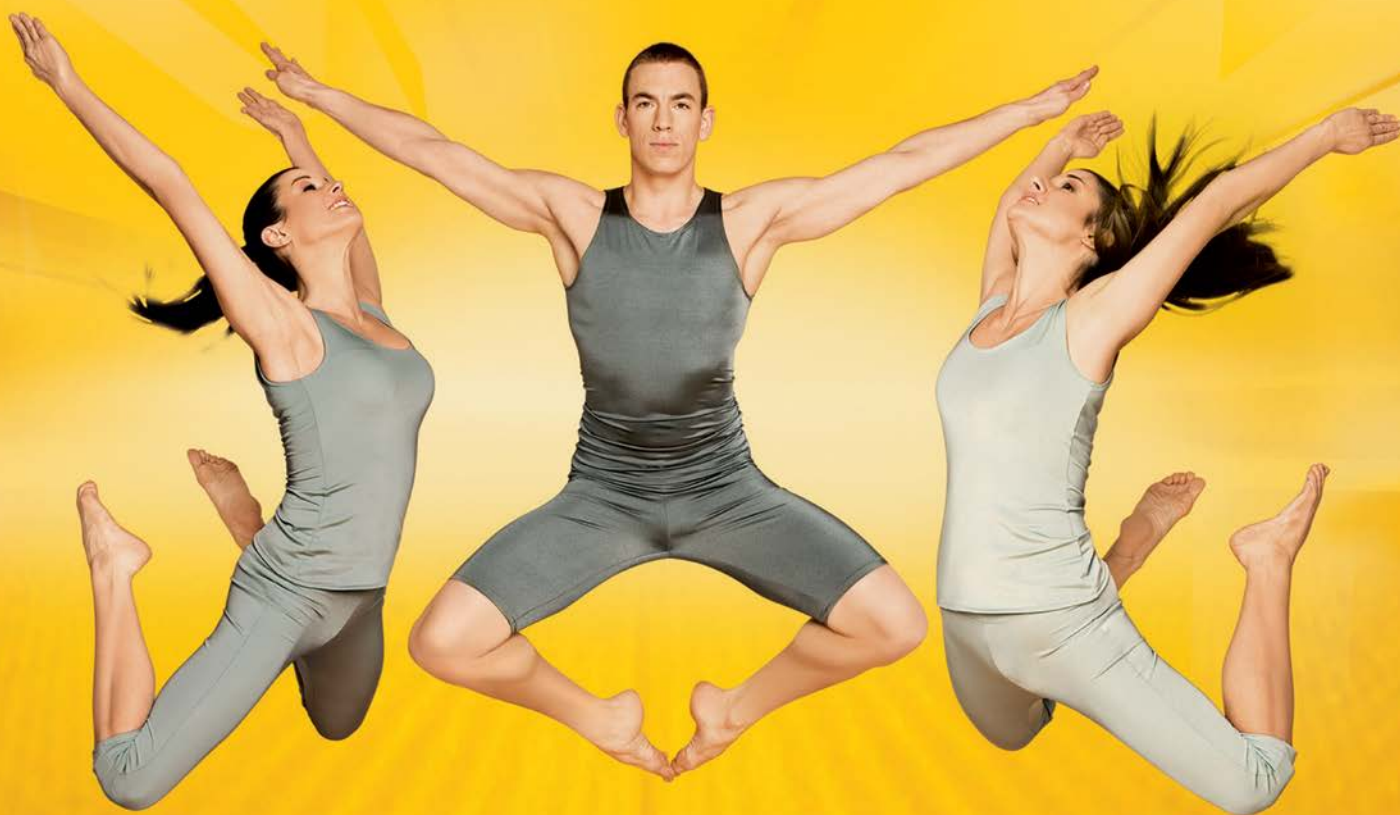
Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.
Тел.: (495) 981-10-95. Факс (495) 981-10-91,
www.krka.ru

Реклама





Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)



КО-ДАЛЬНЕВА®

амлодипин, индапамид, периндоприл
таблетки

5 мг/0,625 мг/2 мг 5 мг/1,25 мг/4 мг
5 мг/2,5 мг/8 мг 10 мг/2,5 мг/8 мг

Синергия тройной силы!

Ко-Дальнева®:

Показания к применению: артериальная гипертензия (при необходимости одновременной терапии амлодипином, индапамидом и периндоприлом в дозах, применяемых в монотерапии отдельных компонентов). **Способ применения и дозы:** внутрь, по одной таблетке 1 раз в день, предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Ко-Дальнева® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных активных компонентов препарата. Максимальная суточная доза препарата Ко-Дальнева® составляет 10 мг амлодипина + 2,5 мг индапамида + 8 мг периндоприла. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Форма выпуска:** таблетки 5 мг + 0,625 мг + 2 мг по 30 таблеток, 5 мг + 1,25 мг + 4 мг, 5 мг + 2,5 мг + 8 мг, 10 мг + 2,5 мг + 8 мг по 30 и 90 таблеток.



Источник информации: 1. Собственные данные компании KRKA, д. д. Ново Место, Словения, 2018 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

