

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НЕЙ ПАЦИЕНТОВ
С ИБС: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОЙ ЧАСТИ
МЕЖДУНАРОДНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ EUROASPIRE V

АНГИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ ИБС И ХБП II-III СТАДИИ
ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

ИНДЕКС ГЛОБАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЛЖ
В КАЧЕСТВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО
ФАКТОРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОК

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ
БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН
ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ
АГ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ИКД
(ДАННЫЕ КУЗБАССКОГО РЕГИСТРА)

MYOCARDIAL INJURY IN COVID-19
PATIENTS IS ASSOCIATED WITH
THE THICKNESS OF EPICARDIAL
ADIPOSE TISSUE

HEART RATE VARIABILITY
AND HEART RATE TURBULENCE
IN PATIENTS WITH VASOVAGAL SYNCOPÉ

ЗНАЧИМОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ
ОЦЕНКИ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА
ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКЕ ХСНСФВ

ПОВТОРНЫЕ ИНФАРКТЫ МИОКАРДА
ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

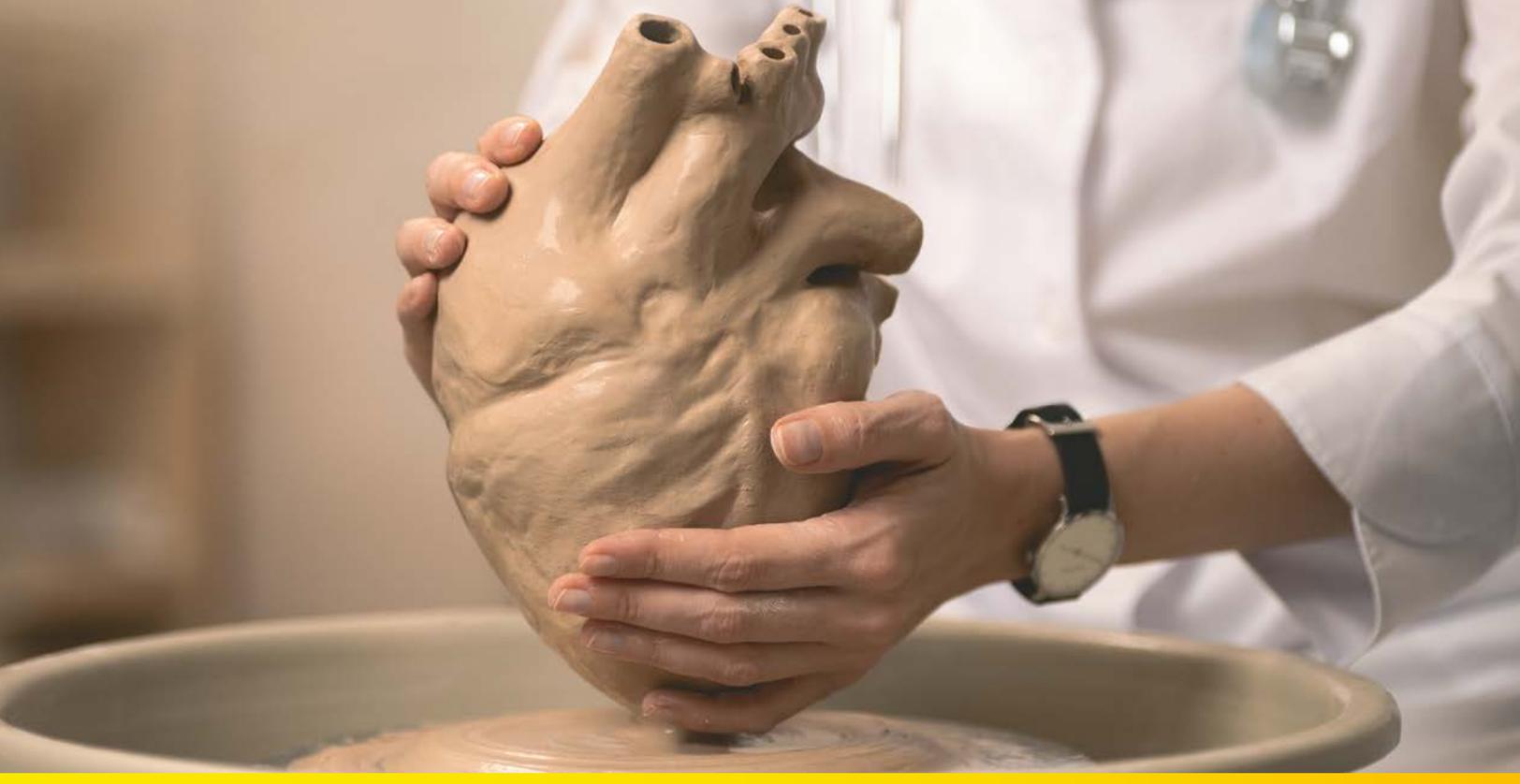
KARDIOLOGIA

8'2021

Том 61

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ*
ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ



ЮПЕРИО — ДОБАВЬТЕ СИЛУ НУП К БЛОКАДЕ РААС ЧЕМ РАНЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ¹⁻⁵

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. ЮПЕРИО. Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Фармакотерапевтическая группа:** Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации.

Показания к применению. Хроническая сердечная недостаточность III-IV класса по классификации NYHA у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяется в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы. Сердечная недостаточность.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперо составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперо составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперо следует увеличивать в 2 раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии ИАПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперо следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удвоение суточной дозы) 1 раз в 3-4 недели. Применение препарата Юперо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека. Так как в состав препарата Юперо входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперо (клинически выраженное снижение АД, гиперкалиемия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юперо составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем артериального давления при приеме дозы 200 мг один раз в сутки ее можно повысить до 400 мг один раз в сутки. У пациентов с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юперо можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА. **Пациенты особых категорий. Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Безопасность и эффективность препарата Юперо у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) не установлены (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Пациенты с нарушениями функции печени.** У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Юперо не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 50 мг два раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 100 мг один раз в сутки. **Применение у пациентов с нарушениями функции печени.** У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.** Данные по безопасности и эффективности применения препарата Юперо у детей и подростков нет. **Применение у пациентов старше 65 лет.** У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. Одновременное применение с препаратами, содержащими аликаторен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билирубин >3 раз в норме. Препарат Юперо 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.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперо не следует применять одновременно с ИАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ. Применение ИАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперо. При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперо следует уменьшить или препарат следует отменить. Ожидательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперо 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 Юперо. При применении препарата Юперо у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. Гиперкалиемия: препараты способны увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперо следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей и/или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперо следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперо не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком анamnese не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии ИАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со stenosis почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. Следует информировать пациентов о сохранном репродуктивном потенциале 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. **Сторонние действия. Сердечная недостаточность.** Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилактику). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гипонатриемия; часто - гипокалиемия; часто - гипонатриемия. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головкружение, головная боль, нечасто - ортостатическое головокружение. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго. Нарушения со стороны сосудов: очень часто - артериальная гипотензия; часто - обморок, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - ангионевротический отек. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто - нарушение функции почек; часто - почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность). Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - повышенная утомляемость, астения. Эссенциальная артериальная гипертензия. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головкружение. **Взаимодействие.** Одновременное применение с препаратами, содержащими аликаторен, у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) не рекомендуется. Одновременное применение с препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. Одновременное применение с препаратами, содержащими ИАПФ, следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперо. Одновременное применение не рекомендуется: АРА - Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперо со статинами, сildenaфилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юперо, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг.

1. Januzzi J.L., et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821; PROVE-HF: многоцентровое проспективное одорупольное открытое исследование у пациентов с СНФВ, продолжительностью наблюдения 52 недели; n = 794. 2. Williams B. et al. Hypertension. 2017;69(3):411-420; мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое с активным контролем исследование в параллельных группах, продолжительностью 52 недели; n=114. 4. Dzaui V, Brundwald E. Am Heart J. 1991;121(4 Pt 1):1244-63. 5. Ambrosy AP et al. JACC. 2020; 76(9):1034-1048. Мультицентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНФВ, госпитализованных по причине ОДЖИ, продолжительностью 8 недель с последующим 4-х недельным открытым периодом, n=881. *Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией. 267381/UPE/ALL/0721/0

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

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

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

8'2021

Том 61

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428

(моб. тел.) +7 926 2038202

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

web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.

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

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»

Директор Издательства:

Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:

Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428

E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.08.2021. Тираж 17 500 экз.

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Медикаментозная терапия и приверженность к ней пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V
Погосова Н. В., Бойцов С. А., Аушева А. К., Соколова О. Ю., Арутюнов А. А., Осипова И. В., Поздняков Ю. М. 4
- Ангиопротективные эффекты антигипертензивной терапии у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек II–III стадии после коронарного стентирования
Прибылова Н. Н., Яковлева М. В., Прибылов С. А., Барбашина Т. А., Гаврилюк Е. В., Маль Г. С., Прибылов В. С. 14
- Индекс глобальной функции левого желудочка в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом
Капустина А. Ю., Минушкина Л. О., Алёхин М. Н., Селезнева Н. Д., Сафарян В. И., Бражник В. А., Чумакова О. С., Евдокимова М. А., Галявич А. С., Хасанов Н. Р., Чичкова М. А., Космачева Е. Д., Терещенко С. Н., Козиолова Н. А., Глезер М. Г., Боева О. И., Константинов В. О., Затейщиков Д. А. 23
- Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства
Зюбанова И. В., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Манукян М. А., Пекарский С. Е., Личикаки В. А., Шалишев И. Г., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А. 32

Клинико-anamнестические характеристики пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором в реальной клинической практике (данные Кузбасского регистра) <i>Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Темникова Т.Б., Мамчур С.Е., Барбараш О.А.</i>	40
Myocardial injury in COVID-19 patients is associated with the thickness of epicardial adipose tissue <i>Savaş Özer, Eser Bulut, Ali Gökhan Özyıldız, Mustafa Peker, Oğuzhan Ekrem Turan.</i>	48
Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with vasovagal syncope <i>Sinan Akıncı, Ali Çoner, Akif Serhat Balcıoğlu, Ertan Akbay, İbrahim Haldun Müderrisoğlu</i>	54
Geriatric nutritional risk index is a predictor of recurrent percutaneous coronary intervention in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction <i>Mehmet Kaplan, ErtanVuruskan, Gokhan Altunbas, Fethi Yavuz, Gizem Ilgın Kaplan, İrfan Veysel Düzen, Mert Deniz Savcıoğlu, Sima Annac, Nurbanu Bursa, Mehmet Murat Sucu.</i>	60

ОБЗОРЫ

Значимость эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса <i>Серезина Е.К., Обрезан А.Г.</i>	68
Дистанционный мониторинг пациентов с сердечной недостаточностью в реальной клинической практике <i>Насонова С.Н., Лаптева А.Е., Жиров И.В., Терещенко С.Н., Бойцов С.А.</i>	76

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Повторные инфаркты миокарда при множественной миеломе <i>Галеева З.М., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галимзянова Л.А., Якупова Д.Т.</i>	87
--	----

Погосова Н. В.¹, Бойцов С. А.¹, Аушева А. К.¹, Соколова О. Ю.¹,
Арутюнов А. А.¹, Осипова И. В.², Поздняков Ю. М.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия

³ ГБУЗ МО «Жуковская ГКБ», Жуковский, Россия

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОЙ ЧАСТИ МЕЖДУНАРОДНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ EUROASPIRE V

<i>Цель</i>	Изучение практики медикаментозного лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее соответствия принятым рекомендациям.
<i>Материал и методы</i>	Представлены результаты российской части исследования EUROASPIRE V в сравнении с общеевропейской популяцией исследования. Через ≥6 мес и <2 лет после выписки из стационара пациентов приглашали на визит-интервью. Анализировались медикаментозная терапия, рекомендованная при выписке и принимаемая пациентами на отдаленном этапе, а также приверженность к лечению. Всего в российских центрах выявлены 699 пациентов, из которых визит-интервью посетили 399 человек.
<i>Результаты</i>	При выписке из стационара ацетилсалициловая кислота или другие антиагреганты были назначены 99,2% пациентов в российской когорте и 94,1% в общей популяции исследования, бета-адреноблокаторы – 87,2 и 81,6%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 69,9 и 61,1%, сартаны – 16,5 и 14,2%, блокаторы кальциевых каналов – 19,3 и 19,4%, нитраты – 8,0 и 22,5%, диуретики – 31,1 и 32,5%, статины – 98,0 и 85,0%, антикоагулянты – 6,6 и 8,3% пациентов соответственно. На отдаленном этапе антиагреганты принимали 94,7% российских пациентов и 92,5% участников исследования в целом, бета-адреноблокаторы – 83,2 и 81,0%, ингибиторы АПФ – 60,2 и 57,3%, сартаны – 19,3 и 18,4%, антагонисты кальция – 21,1 и 23,0%, нитраты – 9,0 и 18,2%, диуретики – 31,8 и 33,3%, статины – 88,2 и 80,8%, антикоагулянты – 8,8 и 8,2% пациентов соответственно. Высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию получали 54,0% пациентов в российских центрах и 60,3% в исследовании в целом. Как российские пациенты с ИБС, так и пациенты других стран оценивали свой уровень приверженности к рекомендованной медикаментозной терапии как высокий.
<i>Заключение</i>	Практика фармакотерапии у российских пациентов с ИБС по данным исследования EUROASPIRE V относительно более ранних исследований в значительной степени приблизилась к средневропейским показателям. Дальнейшая оптимизация возможна за счет более широкого использования высокоинтенсивной гиполипидемической терапии и противодиабетических препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.
<i>Ключевые слова</i>	Ишемическая болезнь сердца; вторичная профилактика; фармакотерапия; реальная практика
<i>Для цитирования</i>	Pogosova N.V., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Y., Arutyunov A.A., Osipova I.V. et al. Drug Therapy and Adherence in Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Russian Part of the EUROASPIRE V International Multicenter Study. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(8):4–13. [Russian: Погосова Н.В., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Арутюнов А.А., Осипова И.В. и др. Медикаментозная терапия и приверженность к ней пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. <i>Кардиология</i> . 2021;61(8):4–13]
<i>Автор для переписки</i>	Погосова Нана Вачиковна. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) представляют собой категорию с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и наряду с мероприятиями по нормализации образа жизни нуждаются в адекватной фармакотерапии, базирующейся на назначении препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз [1, 2]. С учетом прин-

ципальной важности рациональной фармакотерапии, а также относительной легкости регистрации получаемых пациентом препаратов (на основании анализа медицинской документации, опроса пациентов, данных аптек и страховых компаний в тех системах здравоохранения, где ведется соответствующий учет) [3], паттерны медикаментозной терапии ССЗ стали неотъемлемой частью регистровых и мониторин-

говых исследований, реализуемых как на национальном, так и на международном уровнях.

Оценка фармакотерапии является одним из ключевых аспектов серии исследований EUROASPIRE [4, 5] – мониторинговой программы, которая на регулярной основе проводится Европейским обществом кардиологов (ESC) с середины 90-х годов XX века и изучает соответствие практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) последней версии Европейских рекомендаций по профилактике ССО. В госпитальную часть этой программы включались пациенты с ИБС после острого инфаркта миокарда (ОИМ), других острых коронарных синдромов (ОКС), чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Первая публикация по российским результатам госпитальной части EUROASPIRE V [6] была посвящена оценке эффективности контроля традиционных факторов риска развития ССЗ у пациентов с ИБС данной категории, а настоящая статья отражает анализ различных аспектов медикаментозной терапии в российской когорте и общей популяции исследования EUROASPIRE V.

Материал и методы

По дизайну EUROASPIRE V [7] представляет собой поперечное исследование, в котором принимали участие 27 стран Европы, включая Россию. В каждой из стран выбирали одну или несколько географических областей, в которых определяли стационарные учреждения кардиологического профиля, среди них выбирали один или несколько центров таким образом, чтобы все пациенты с ОКС или показаниями к реваскуляризации миокарда с помощью ЧКВ, или операции АКШ, из данной географической области имели шансы на госпитализацию в данное учреждение. В участвующих центрах на основании региональных регистров или выписных эпикризов идентифицировались все последовательно поступавшие пациенты (в возрасте от 18 до 80 лет), госпитализированные по поводу ОИМ или ОКС без формирования инфаркта миокарда (без повышения уровня тропонинов в крови), или с целью ЧКВ, или операции АКШ. Период от момента идентификации пациента до визита-интервью составлял ≥ 6 мес и < 2 лет. Критериями исключения служили тяжелые острые состояния, хронические заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, наркотическая или алкогольная зависимость. Все идентифицированные по медицинским документам пациенты с ИБС приглашались на визит-интервью с целью оценки отдаленных результатов лечения, факторов риска, клинического, психологического статуса и качества жизни. Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Рекомендуемая при выписке медикаментозная терапия регистрировалась на основании анализа медицинской доку-

ментации (данных электронных регистров или историй болезни). В российских центрах использовались выписные эпикризы. На отдаленном этапе действительно принимаемые препараты и их дозы фиксировались на визите-интервью на основании опроса пациентов, при этом участникам рекомендовалось приносить с собой всю доступную медицинскую документацию.

Для получающих гиполипидемическую терапию отдельно оценивалась интенсивность лечения. Высокоинтенсивными – с ожидаемым снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на $\geq 50\%$ – считались следующие варианты терапии: аторвастатин 40–80 мг; розувастатин 20–40 мг; комбинации эзетимиба 10 мг с симвастатином 20–40 мг, правастатином 40 мг, ловастатином 40 мг, флувастатином 80 мг, аторвастатином 10–20 мг, розувастатином 5–10 мг; а также ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексина 9-го типа (PCSK9).

Приверженность к приему препаратов оценивалась со слов пациентов по результатам ответа на вопрос «Как часто Вы принимали назначенные Вам препараты в течение последнего месяца?». Ответ «всегда» соответствовал 100% приверженности, «почти всегда» – 90%, «большую часть времени» – 75%, «примерно в половине случаев» – 50%, а «менее чем в половине случаев» – $< 50\%$.

Все перечисленные данные вносились в единую для всех стран бумажную регистрационную карту пациента, а также в электронную карту пациента в поддерживаемой ESC базе данных Программы европейских обсервационных исследований.

Статистический анализ данных проводился на кафедре общественного здравоохранения Гентского университета (Бельгия) с помощью версии 9.4 пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики.

В России в исследовании EUROASPIRE V участвовали 4 центра – ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России (Москва), городская больница №36 ДЗМ (Москва), Московский областной кардиологический центр (Жуковский) и Краевая клиническая больница (Барнаул).

На проведение российской части исследования EUROASPIRE V было получено разрешение локального этического комитета. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

В российских центрах были выявлены 699 пациентов с ИБС (16208 пациентов в общей популяции исследования), из которых визит-интервью на отдаленном этапе посетили 399 (8261 пациент в исследовании в целом). Медиана длительности периода между индексной госпитализацией и визитом-интервью в российских центрах составила 0,92 го-

да [интерквартильный размах 0,67; 1,45 года], в общей популяции исследования 1,12 [0,82; 1,56] года. Средний возраст выборки российских пациентов с ИБС составил 62,4±9,6 года, проинтервьюированных участников – 62,8±8,7 года; доля женщин составила 25,8 и 27,1% соответственно.

В исследовании EUROASPIRE медикаментозная терапия оценивалась в двух временных точках. Сводная информация по частоте назначения пациентам с ИБС лекарственных препаратов в конце индексной госпитализации и их приема пациентами на момент визита-интервью представлена в табл. 1.

Согласно приведенным в табл. 1 данным, российским пациентам при выписке практически универсально рекомендовались антиагреганты, частота применения которых оставалась высокой и на отдаленном этапе.

В общей популяции исследования средняя частота назначения антиагрегантов в выписных эпикризах и их последующего приема была несколько ниже, чем в российских центрах. По сравнению с проведенным в 2013 г. исследованием EUROASPIRE IV [8], в котором частота назначения антиагрегантов в общей популяции составляла 97,3%, а в российской когорте – 97,0%, произошел небольшой рост частоты назначений среди российских участников и отмечено небольшое снижение в исследовании в целом (рис. 1). Среди других стран-участниц EUROASPIRE V частота назначения антиагрегантов при выписке после индексной госпитализации была наиболее высокой в шведских центрах (99,6%), а наиболее низкой – в центрах Словении и Египта (77,9% в обеих странах). На отдаленном этапе доля принимавших антиагреганты пациентов среди посетивших визит-интервью была самой высокой в сербских центрах (98,5%), а наиболее низкой – в Нидерландах (81,9%), при этом и в исследовании в целом, и в российской когорте не обнаружено гендерных различий по частоте приема антиагрегантов, а также какой-либо заметной динамики по сравнению с исследованием EUROASPIRE IV.

Гиполипидемическая терапия является краеугольным камнем современного лечения пациентов с атеросклеротическими ССЗ [1, 2]. Практика назначения и применения ста-

тинов отражена в табл. 1 и на рис. 2. Мы видим, что при выписке из стационаров статины рекомендовались большинству российских пациентов с ИБС (98,0%), но на долгосрочном этапе частота их приема снизилась, составив 88,2%. В общей популяции исследования препараты этого класса исходно назначались реже (85,0%). Доля выписных эпикризов с назначенными статинами в российских центрах была самой высокой среди всех стран EUROASPIRE V. Напротив, наиболее низкой частота назначения статинов была в центрах Ирландии (59,2%). При сравнении современных результатов с данными EUROASPIRE IV [8] очевиден небольшой рост числа назначения статинов (от 88,5 до 98%) в российской когорте и незначительное снижение (с 88,7 до 85,0%) в общей группе. Что касается долгосрочного приема статинов, то частота его была очень высокой: 97,1% в латвийских, 92,7% в румынских и 91,6% в чешских центрах. Реже всего статины принимали пациенты с ИБС из стран Средней Азии (Казахстан – 34,6%, Кыргызстан – 54,3%). Как видно из рис. 2, в российской когорте при сравнении исследований EUROASPIRE IV и V отмечался рост частоты приема статинов как у мужчин, так и у женщин, при этом женщины принимали эти препараты несколько чаще. Напротив, в общей популяции исследования частота приема статинов незначительно снизилась как у мужчин, так и у женщин.

Гиполипидемические препараты других классов рекомендовались пациентам с ИБС из европейских стран, включенных в исследование EUROASPIRE V, крайне редко или не рекомендовались, например, ни один из наших пациентов с ИБС не получал фибраты, а ингибиторы PCSK9 в общей популяции EUROASPIRE V получали только 15 (0,2%) человек; менее 2% пациентов получали ингибиторы абсорбции холестерина и препараты омега-3 жирных кислот.

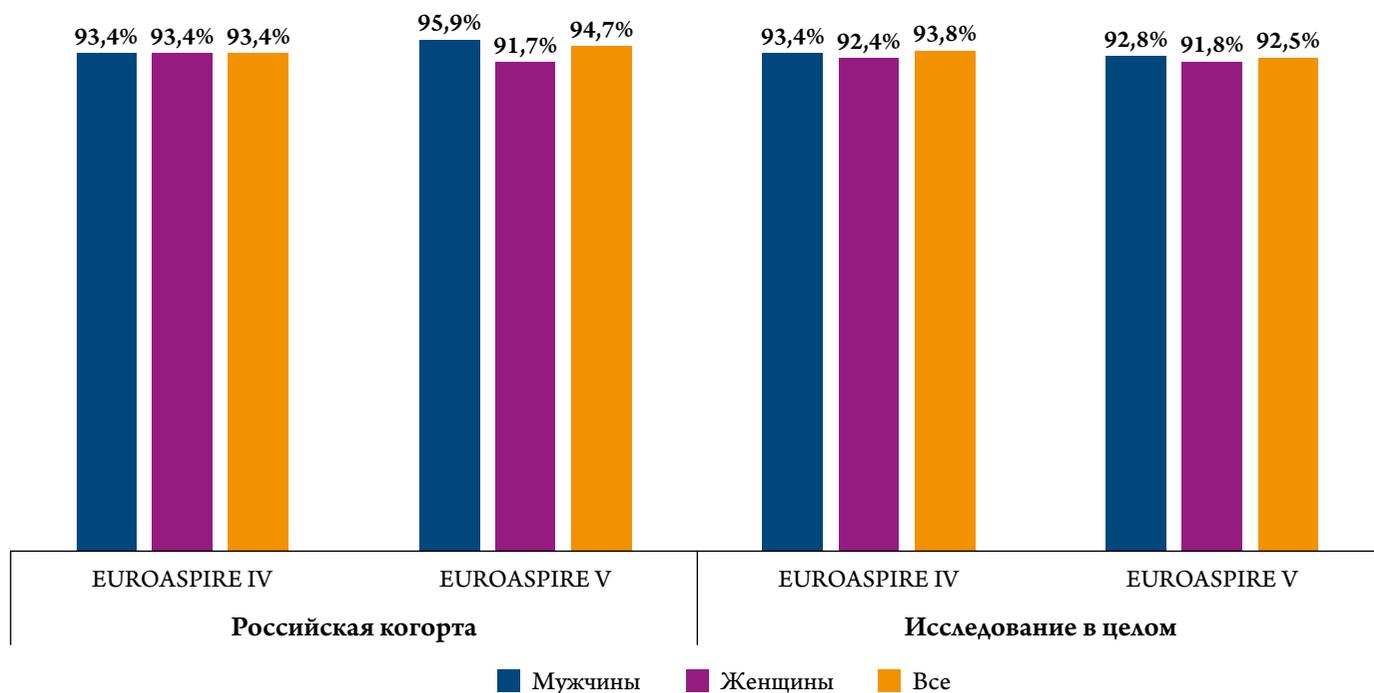
С учетом неоптимальных показателей контроля уровня липидов в более ранних исследованиях в исследовании EUROASPIRE V большое внимание было уделено оптимизации гиполипидемической терапии. Оказалось, что высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию в российских

Таблица 1. Медикаментозная терапия, рекомендованная пациентам при выписке и получаемая ими на момент визита-интервью, в российских центрах и общей популяции исследования EUROASPIRE V

Класс препаратов	При выписке, %		На визите-интервью, %	
	русская когорта	общая популяция	русская когорта	общая популяция
Ацетилсалициловая кислота или другие антиагреганты	99,2	94,1	94,7	92,5
Бета-адреноблокаторы	87,2	81,6	83,2	81,0
Ингибиторы АПФ	69,9	61,1	60,2	57,3
АРА II	16,5	14,2	19,3	18,4
Блокаторы кальциевых каналов	19,3	19,4	21,1	23,0
Нитраты	8,0	22,5	9,0	18,2
Диуретики	31,1	32,5	31,8	33,3
Статины	98,0	85,0	88,2	80,8
Антикоагулянты	6,6	8,3	8,8	8,2

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Рисунок 1. Частота приема антиагрегантов на момент визита-интервью в исследованиях EUROASPIRE IV и V в российских центрах и исследовании в целом



центрах получали только 54,0% пациентов с ИБС (55,2% мужчин и 51,0% женщин), в общей популяции исследования доля таких пациентов была несколько больше – 60,3% (60,9% мужчин и 58,4% женщин). Удобные для пациентов фиксированные комбинации гиполипидемических препаратов использовались в общей группе исследования EUROASPIRE V лишь у 0,2% участников.

В схему лечения у большинства пациентов, перенесших ОИМ, ОКБ, ЧКВ, АКШ, входили бета-адреноблокаторы (см.

табл. 1; рис. 3). Они были рекомендованы при выписке более 80% пациентов и в России, и в общей популяции исследования. При этом доля выписных эпикризов с назначенными бета-адреноблокаторами колебалась от 59,9% (голландские центры) до 90,9% (казахские центры). При сравнении частоты назначений препаратов этого класса в выписных эпикризах с аналогичными данными EUROASPIRE IV (88,5% в российских центрах и 84,8% в общей популяции) [8] можно отметить незначительное снижение данного показателя.

Рисунок 2. Частота приема статинов на момент визита-интервью в исследованиях EUROASPIRE IV и V: результаты в российских центрах и в исследовании в целом

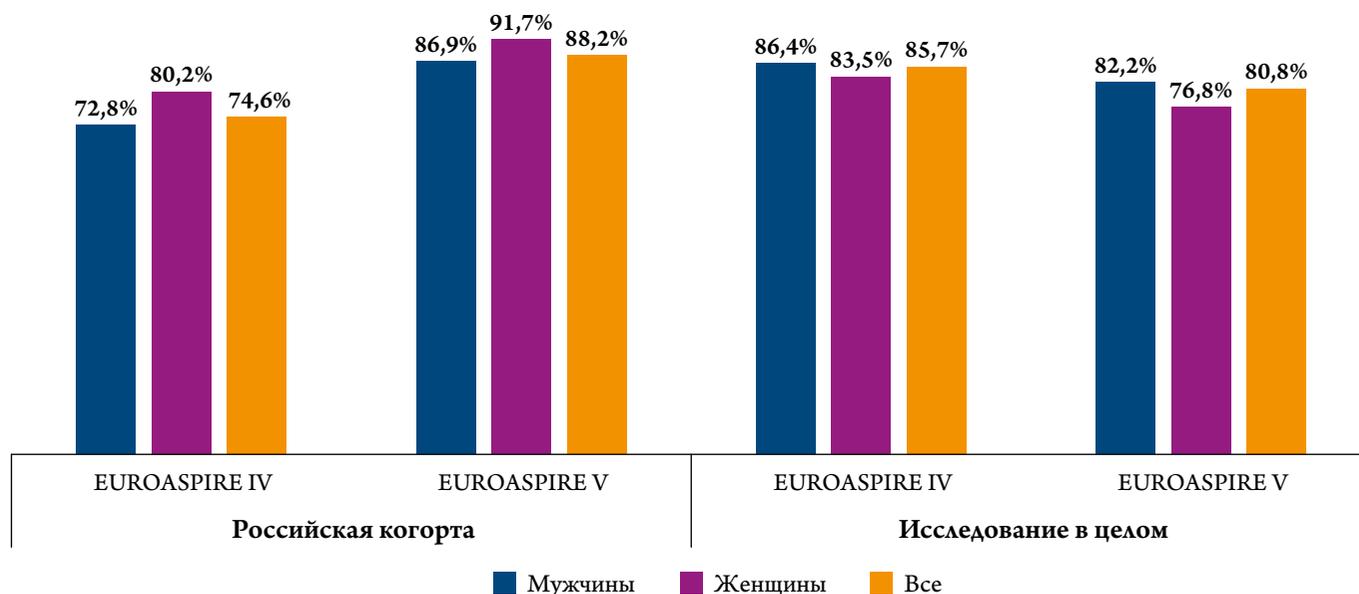
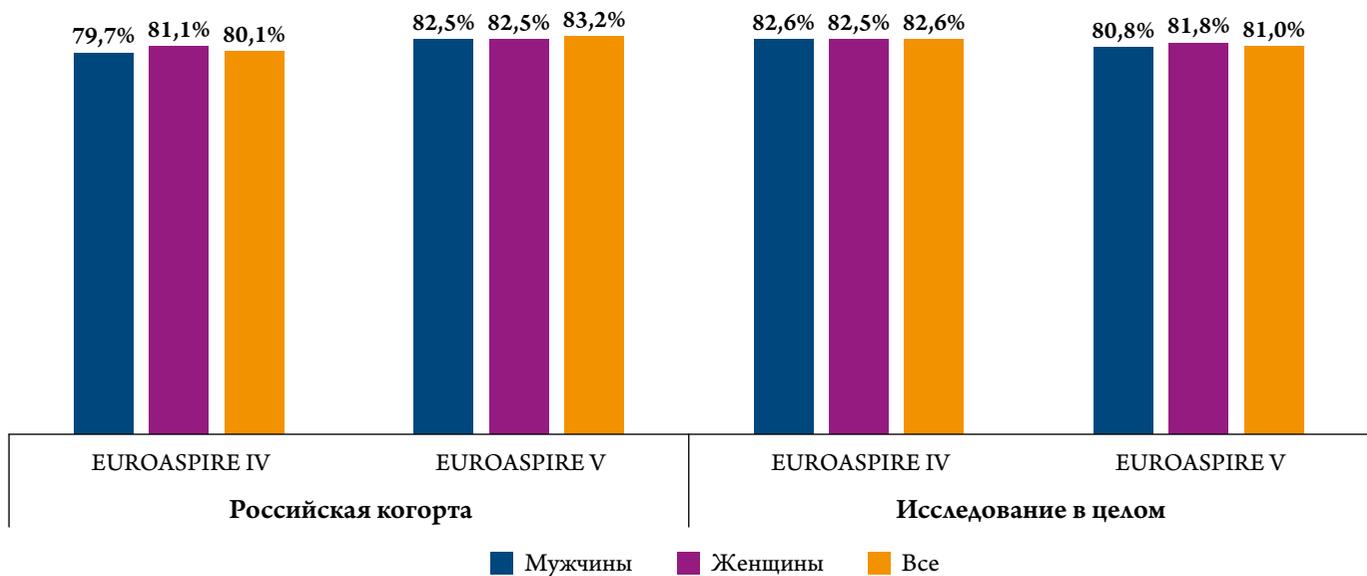


Рисунок 3. Частота приема бета-адреноблокаторов на момент визита-интервью в исследованиях EUROASPIRE IV и V: результаты в российских центрах и в исследовании в целом



При сравнении частоты приема бета-адреноблокаторов на визите-интервью в исследованиях EUROASPIRE IV и V (см. рис. 3) видно, что у российских пациентов произошел незначительный рост, а в исследовании в целом – небольшое снижение доли получающих эти препараты. Существенных гендерных различий не отмечалось как в российских центрах, так и в общей группе исследования.

Поддержание артериального давления (АД) на нормальном уровне относится к важнейшим компонентам вторичной профилактики ИБС. В исследовании EUROASPIRE V на момент визита-интервью антигипертензивную терапию получали большинство пациентов: 95,0% в общей популяции (94,7% мужчин и 95,8% женщин) и 97,2% в российской когорте (96,6 и 99,1% соответственно). Антигипертензивными препаратами при этом считались бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) II, антагонисты кальция (АК), диуретики и любые другие средства, назначавшиеся с целью нормализации АД. Поскольку бета-адреноблокаторы отдельно рассматривались выше, представлена текущая практика в отношении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), АК и диуретиков.

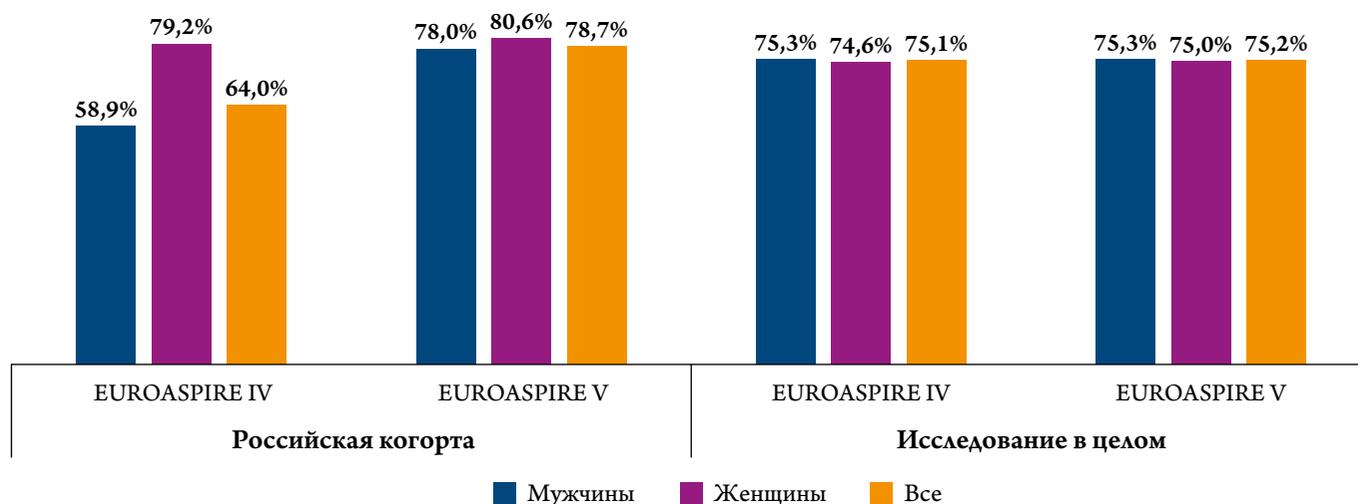
Что касается двух классов ингибиторов РААС (табл. 1; рис. 4), в исследовании EUROASPIRE V выписывающимся пациентам как в российских центрах, так и в общей группе, ингибиторы АПФ рекомендовались существенно чаще, чем АРА II. Это соотношение сохранялось и на отдаленном этапе, но если к моменту интервью доля принимающих ингибиторы АПФ несколько снизилась относительно доли тех, кому они были рекомендованы, то частота приема сартанов, наоборот, возросла, как среди российских участников, так и в исследовании в целом. Вероятно, это объясняется разви-

тием типичных для ингибиторов АПФ нежелательных явлений, в частности кашля. При сравнении с EUROASPIRE IV [8] в российских центрах произошел некоторый рост числа назначений ингибиторов АПФ и АРА II (фигурировали в 60,1 и 11,4% эпикризов соответственно), в общей популяции исследования доля лиц, которым при выписке из стационара рекомендовалось продолжить прием ингибиторов АПФ, практически не изменилась, а сартанов – незначительно выросла (с 11,6 до 14,2%). Следует отметить, что частота назначения препаратов из этих двух классов антигипертензивных средств колебалась в европейских странах в очень широком диапазоне: для ингибиторов АПФ от 25,4% в Финляндии до 83,3% в Сербии, для АРА II – от 4,3% в Латвии до 47% в Финляндии. Значительная неоднородность между странами сохранялась и на визите-интервью: ингибиторы АПФ (22,1% в Финляндии и 86,9% в Сербии) и АРА II (5,7% в Сербии и 45,3% в Финляндии).

Несмотря на эти различия между вариантами выбора различных блокаторов РААС в разных странах, из рис. 4 видно, что в исследовании EUROASPIRE V в целом ингибиторы АПФ либо АРА II получали примерно $3/4$ пациентов с ИБС, при этом данный показатель не имел существенных гендерных различий и практически не изменился по сравнению с EUROASPIRE IV. Напротив, в российской когорте за истекший с момента проведения предыдущего исследования период произошел отчетливый рост частоты приема блокаторов РААС, главным образом, среди пациентов мужчин.

АК в исследуемой популяции назначались как в рамках антигипертензивной терапии, так и с целью получения антиангинального эффекта. Согласно данным табл. 1, и в российских центрах, и в общей популяции исследования АК рекомендовались примерно в каждом пятом выписном эпи-

Рисунок 4. Частота приема ингибиторов АПФ и/или АРА II на момент визита-интервью в исследованиях EUROASPIRE IV и V: результаты в российских центрах и в исследовании в целом



АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

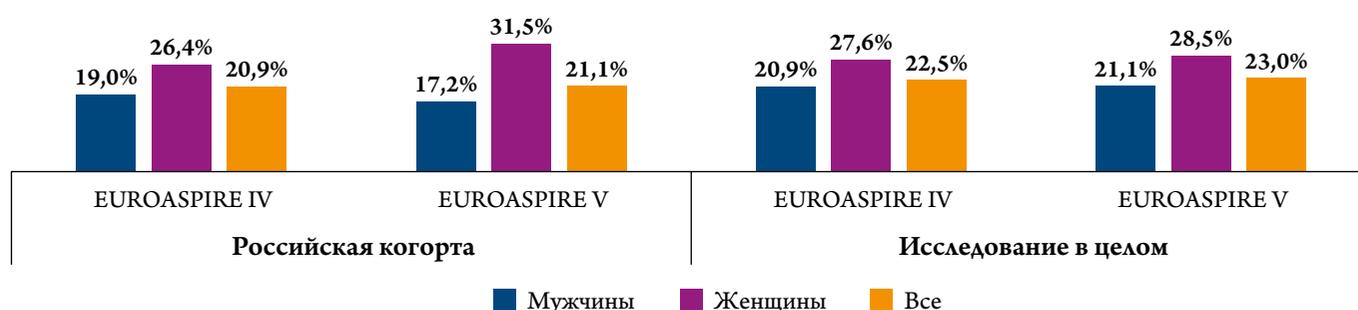
кризе, а к моменту визита-интервью доля принимавших их пациентов незначительно увеличивалась. При сравнении вариантов назначения в четвертом [8] и пятом исследованиях EUROASPIRE очевидно, что доля пациентов, выписываемых с рекомендациями продолжить прием АК, оставалась очень стабильной: в наших центрах они были рекомендованы у 21,7 и 19,3% пациентов соответственно, а в общей группе этот показатель в двух исследованиях совпал – 19,4%. Аналогичным образом на момент визита-интервью (рис. 5) доли пациентов, получавших АК в EUROASPIRE IV и V, остались практически неизменными и в российской когорте, и в общей популяции исследования. В обоих исследованиях АК чаще получали женщины, и это было справедливо как для российских участников, так и для общей группы. Что касается практики в отдельных странах EUROASPIRE V, частота назначения АК в значительной степени различалась, но даже в странах с высокой частотой назначения она не превышала примерно 30% (максимальный показатель – 33,8% в Кыргызстане), а самой маленькой доля выписных эпикризов с этим назначением была в Испании – 7,0%. На момент ви-

зита-интервью доля принимающих АК пациентов была наибольшей в сербских центрах (34,3%), а самой низкой – в испанских (11,7%).

Частота применения диуретиков в популяции EUROASPIRE V (см. табл. 1) также практически не различалась на момент выписки и интервью: они были назначены и действительно применялись примерно у каждого третьего пациента с ИБС как в российских центрах, так и в исследовании в целом. Практику их применения в различных странах EUROASPIRE V также характеризовала значительная гетерогенность: от 13,4% выписных эпикризов в Великобритании до 62,2% в Румынии. Частота их приема на отдаленном этапе различалась более чем в 6 раз: наиболее низкий процент принимающих препараты этого класса на момент визита-интервью был зафиксирован в центрах Ирландии (8,5%), а наиболее высокий – в центрах Румынии (56,9%).

При сравнении практики использования диуретиков в исследованиях EUROASPIRE IV и V картина в российской когорте и в общей популяции исследования существенно различалась. Так, в общей популяции исследования ча-

Рисунок 5. Частота приема антагонистов кальция на момент визита-интервью в исследованиях EUROASPIRE IV и V: результаты в российских центрах и в исследовании в целом



стота назначения диуретиков при выписке осталась практически неизменной (30,7% в EUROASPIRE IV и 32,5% в EUROASPIRE V) [8], а на момент интервью (рис. 6) доля пациентов, принимавших диуретики, незначительно увеличилась, главным образом за счет женщин. Напротив, в российских центрах доля выписных эпикризов с рекомендованными диуретиками даже несколько уменьшилась (с 38,2 до 31,1%), однако если в более раннем исследовании доля получающих диуретики российских участников снизилась к моменту интервью в 2 раза (до 18,7%), то в EUROASPIRE V частота их приема на долгосрочном этапе практически не изменилась, т. е. ситуация в российской когорте приблизилась к общеевропейской.

Что касается гендерных различий, то и в российских центрах, и в общей популяции исследований EUROASPIRE IV и V диуретики чаще получали женщины, при этом между двумя исследованиями доля женщин, получающих диуретики, возросла, причем наиболее заметно среди российских пациентов.

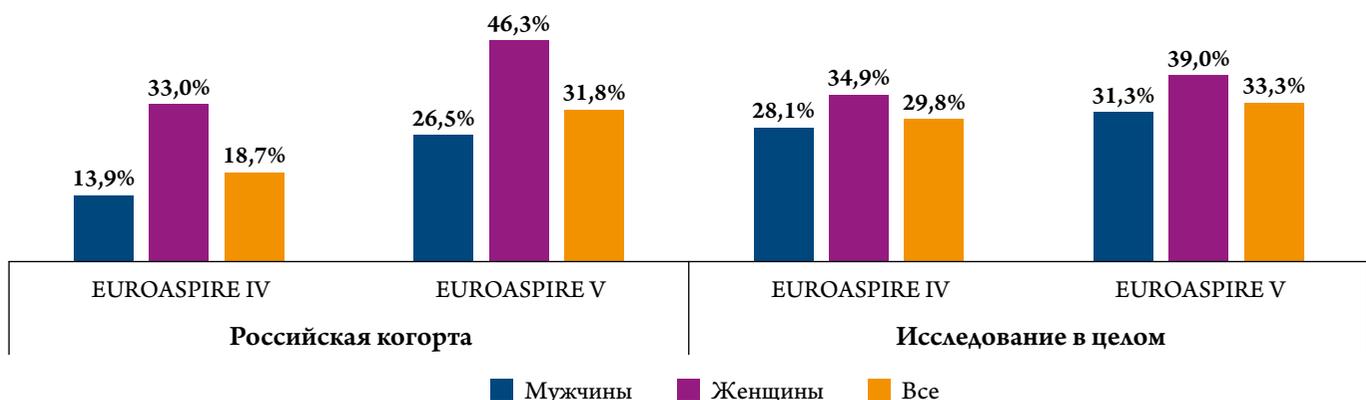
К препаратам с убедительно доказанной способностью улучшать прогноз в ряде клинических ситуаций, в частности при фибрилляции предсердий (ФП), относятся антикоагулянты. Согласно данным табл. 1, в исследовании EUROASPIRE V антикоагулянты при выписке рекомендовались российским пациентам с ИБС несколько реже, чем в исследовании в целом, однако на отдаленном этапе среди пациентов из отечественных центров доля принимающих антикоагулянты увеличилась, а в исследовании в целом – осталась практически неизменной, так что в результате на момент визита-интервью эти показатели были сопоставимыми (8,8 и 8,2% соответственно). По всей видимости, это адекватная средняя частота применения препаратов данного класса, поскольку распространенность ФП среди пациентов со стабильной ИБС оценивается на уровне 0,2–5% [9], а исходя из критериев включения в исследование все участники EUROASPIRE не могли иметь оценку по шкале CHA₂DS₂-VASc ниже 1 балла. Тем не менее между различными страна-

ми в EUROASPIRE V имелся значительный разброс по частоте применения антикоагулянтов. Так, на момент выписки доля эпикризов, в которых они фигурировали, была наиболее низкой в ирландских центрах (всего 1,7%), тогда как в Нидерландах они были рекомендованы почти каждому пятому пациенту (19,8%). На отдаленном этапе частота применения антикоагулянтов колебалась от 1,8% в Турции до 23,5% в Нидерландах. Если говорить о динамике их применения по сравнению с EUROASPIRE IV, то средняя для всех стран-участниц частота их назначения при выписке незначительно снизилась (с 9,2 до 8,3%), а частота приема на момент визита-интервью незначительно возросла (с 6,4 до 8,2%). В российских же центрах произошел отчетливый рост частоты использования антикоагулянтов (с 2,5 до 6,6% при выписке и с 2,1 до 8,8% при визите-интервью), которая в результате приблизилась к среднеевропейским значениям.

В отличие от обсуждавшихся классов препаратов с хорошо известным положительным влиянием на прогноз, нитраты, которые в ранних исследованиях EUROASPIRE получали большинство пациентов [8], утратили свои позиции, причем в российских центрах в значительно большей степени, чем в исследовании в целом. Так, если в исследовании EUROASPIRE IV нитраты рекомендовались при выписке из стационара 28,2% пациентов в общей популяции исследования и 42,2% российских пациентов, то в EUROASPIRE V (см. табл. 1) доля выписных эпикризов с этим назначением снизилась в исследовании в целом до 22,5%, а в российских центрах составила всего 8%. Практика назначения нитратов при выписке между центрами разных стран EUROASPIRE V характеризовалась значительной вариабельностью: от 1,3% в центрах Словении до 82,4% в шведских центрах.

Согласно приведенным в табл. 1 данным, на отдаленном этапе в общей группе исследования препараты этого класса получали меньше пациентов, чем при выписке, а в российской когорте этот процент, наоборот, незначительно увеличился. Тем не менее при сравнении с EUROASPIRE IV (рис. 7) обращает внимание резкое снижение доли пациен-

Рисунок 6. Частота приема диуретиков на момент визита-интервью в исследованиях EUROASPIRE IV и V: результаты в российских центрах и в исследовании в целом



тов, получающих нитраты, в российских центрах – практически в 3 раза, в то время как в исследовании в целом это снижение было существенно менее выраженным (с 23,9 до 18,2%). И в EUROASPIRE IV, и в последнем исследовании доля получавших нитраты женщин несколько превышала таковую среди мужчин, причем и в исследовании в целом, и в российской когорте. Как и при выписке из стационара, так и на момент визита-интервью отмечалась выраженная неоднородность по частоте приема нитратов, которая колебалась от 2,7% в центрах Словении до 81,6% в шведских центрах.

Наконец, следует также затронуть сахароснижающую терапию у пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета (СД). Необходимо отметить, что, хотя в период проведения госпитальной части исследования EUROASPIRE V появились первые данные о наличии кардиопротективных эффектов у ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГК-2) и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), эти классы препаратов вошли в европейские и национальные клинические рекомендации [10, 11] уже после завершения исследования. Из пероральных сахароснижающих препаратов 14,3% пациентов с ИБС и СД в общей популяции EUROASPIRE V при выписке был рекомендован метформин, 4,7% – препараты сульфонилмочевины, 2,6% – инкретины (агонисты ГПП-1 отдельно не анализировались), по 0,3% – глиниды и глитазоны, 0,4% – ИНГК-2 и 0,1% – ингибиторы альфа-глюкозидазы. Еще 7,5% пациентов была назначена терапия инсулинами. Раздельный анализ по странам проводился только для наиболее часто используемого метформина, который был рекомендован в 8,8% выписных эпикризов в российских центрах. Частота его назначения по данным выписок заметно различалась: самая низкая установлена в казахских (6,3%), а самая высокая в греческих центрах (37,0%). По сравнению с предшествующим исследованием [8], в котором частота назначения метформина при выписке составляла в российских центрах и в общей популяции 8,6 и 13,4% соответственно, за истекший период произошло несущественное увеличение данного показателя.

На момент визита-интервью доля получающих сахароснижающие препараты пациентов несколько увеличилась практически для всех анализированных в исследовании EUROASPIRE классов: метформин 18,0%, препараты сульфонилмочевины – 5,7%, инкретины – 3,3%, ИНГК-2 – 0,9%, глиниды – 0,2%, глитазоны – 0,3%, ингибиторы альфа-глюкозидазы – 0,1%, инсулины – 8,6%. Раздельный анализ отдельных классов сахароснижающих препаратов по странам не проводился, однако среди посетивших визит-интервью российских пациентов с установленным диагнозом СД 72,4% сообщили, что получают пероральные сахароснижающие средства, 14,9% – что находятся на терапии инсулином и 47,1% – что соблюдают диету и другие немедикаментозные рекомендации. В общей популяции исследования соответствующие значения составили 73,7, 31,7 и 56,7%. Такое более чем двукратное различие по частоте применения инсулинотерапии в российской когорте и в общей популяции исследования отмечалось также в исследовании EUROASPIRE IV [8].

Важным фактором, от которого во многом зависит успешность медицинской помощи пациентам с любыми требующими долгосрочного лечения состояниями, является приверженность к назначенной терапии. В отличие от более ранних исследований EUROASPIRE, в которых пациентов спрашивали об их приверженности к приему назначенных препаратов в целом, не подразделяя их на классы, в пятом исследовании отдельно оценивалась приверженность в отношении гиполипидемических, антигипертензивных и сахароснижающих средств. Согласно данным, приведенным в табл. 2, и в российских центрах, и во всех странах EUROASPIRE V пациенты высоко оценивали собственный уровень соблюдения рекомендаций: более 90% участников сообщили, что принимают назначенные им лекарства в 90–100% случаев. Эти значения практически не отличаются от полученных в EUROASPIRE IV [8], в котором 79,4% пациентов в России и 74,1% в общей популяции исследования заявили, что принимают назначенные препараты всегда, а 13,9 и

Рисунок 7. Частота приема нитратов на момент визита-интервью в исследованиях EUROASPIRE IV и V: результаты в российских центрах и в исследовании в целом

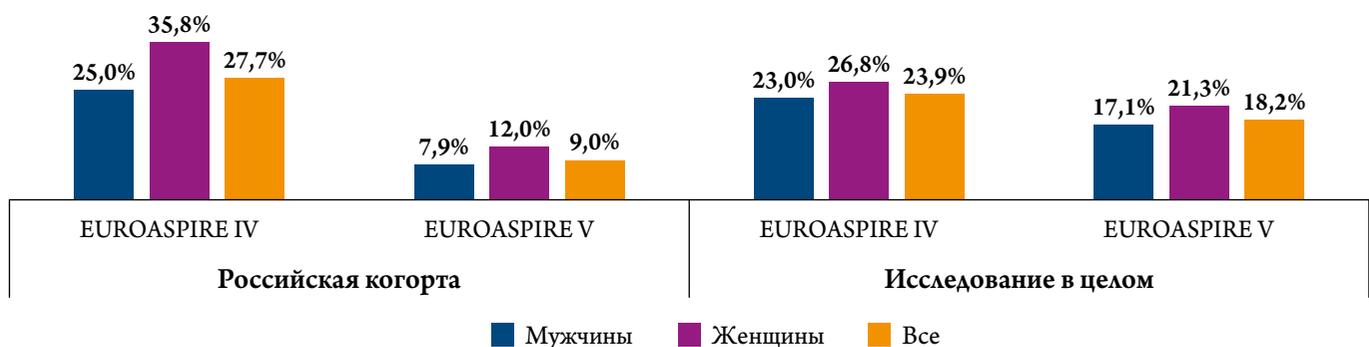


Таблица 2. Оценка пациентами своей приверженности к медикаментозному лечению в российских центрах и в общей популяции EUROASPIRE V

Параметр	Приверженность к медикаментозному лечению по оценкам пациентов, %				
	100	90	75	50	<50
В отношении гиполипидемической терапии					
Российская когорта	79,9	15,4	2,5	1,4	0,8
Исследование в целом	76,4	15,3	4,5	1,6	2,1
В отношении антигипертензивной терапии					
Российская когорта	79,7	15,6	2,1	1,8	0,8
Исследование в целом	78,9	14,1	4,3	1,3	1,4
В отношении сахароснижающих препаратов					
Российская когорта	91,2	6,2	2,5	0,0	0,0
Исследование в целом	79,8	14,2	3,0	1,2	1,7

19,9% – почти всегда. В исследовании EUROASPIRE V оценка приверженности к терапии у российских пациентов практически не отличалась от среднеевропейских показателей, за исключением противодиабетических препаратов, в отношении которых российские участники несколько чаще заявляли о 100% приверженности.

Наряду с очевидными перечисленными преимуществами исследования EUROASPIRE V, оно имеет ограничения. Среди них построение дизайна по принципу «моментального снимка», неполная репрезентативность результатов для стран-участниц за счет включения в исследование центров из ограниченного числа регионов в каждой стране, а также специализированных центров и университетских клиник (в которых уровень оказания помощи существенно выше среднего). Следует отметить, что для преодоления перечисленных ограничений география EUROASPIRE V была существенно расширена по сравнению с таковой в более ранних исследованиях; кроме того, в каждом регионе в исследовании мог участвовать только один специализированный центр (или университетская клиника).

В качестве недостатка применительно к анализу приверженности к терапии можно отметить использование для ее оценки не одного из валидизированных опросников, а прямых ответов пациентов на вопрос о регулярности приема препаратов за последний месяц перед визитом-интервью. Поскольку скрупулезное соблюдение медицинских рекомендаций является социально желаемым поведением, такой способ оценки приверженности, вероятно, мог стать источником искажений [12], так как пациенты пытались казаться «хорошими» в глазах исследователя. Во всяком случае в Хабаровском регистре ОИМ [13], где приверженность оценивалась с помощью опросника Мориски–Грина, она составила на отдаленном этапе всего 47,6%.

Тем не менее результаты серии исследований EUROASPIRE представляют существенный интерес с точки зрения сопоставления с общеевропейскими данными и другими современными ему отечественными регистрами. Данные по фармакотерапии на момент выписки пациентов из стационара наиболее логично сравнивать с резуль-

татами крупного (n=2370; 47 участвующих стационаров) регистра ОКС РЕКОРД-3 [14, 15]. Этот регистр был проведен несколько раньше (фактически между исследованиями EUROASPIRE IV и V) и продемонстрировал несколько более низкую частоту назначения препаратов ключевых классов кардиопротективных средств: ацетилсалициловая кислота у 88%, статины – у 87% пациентов. В то же время частота назначения ингибиторов АПФ и сартанов была сопоставимой (81%), это же можно констатировать и о бета-адреноблокаторах (84%). При сравнении результатов исследования РЕКОРД-3 с более ранними регистрами РЕКОРД, как и в программе EUROASPIRE, было отмечено увеличение частоты использования антиагрегантов и статинов, а также снижение частоты назначения нитратов [15].

Среди регистров с доступными данными долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими коронарные осложнения, длительность отдаленного этапа исследования EUROASPIRE V была сопоставима с длительностью Хабаровского регистра ОИМ [13]. В этом исследовании через 2,5 года после индексного события частота применения ацетилсалициловой кислоты составила 87,8%, статинов – 65,1%, бета-адреноблокаторов – 73,8% (меньше, чем в EUROASPIRE V), а частота приема блокаторов РААС была сопоставима с таковой в нашем исследовании (76,0%). Частота использования высокоинтенсивной терапии статинами (24,0%) оказалась в 2 раза ниже, чем у пациентов в EUROASPIRE V, возможно, за счет региональных особенностей.

Заключение

По данным исследования EUROASPIRE V, практика фармакотерапии ишемической болезни сердца, как на этапе выписки пациентов из стационаров по поводу острого инфаркта миокарда, других острых коронарных синдромов, чрескожного коронарного вмешательства, аортокоронарного шунтирования, так и на отдаленном этапе наблюдения претерпела позитивную динамику (в сравнении с более ранними исследованиями) и приблизилась к среднеевропейским показателям. Тем не менее сохраня-

ются резервы для ее дальнейшей оптимизации, в первую очередь за счет более широкого назначения высокоинтенсивной гиполипидемической терапии, в том числе на отдаленном амбулаторном этапе, увеличения частоты использования блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, внедрения в повседневную практику препаратов современных классов противодиабетических средств с доказанным положительным влиянием на прогноз. Особенности российской когорты стало более редкое, чем в исследовании EUROASPIRE V в целом, применение нитратов. Как и в более ранних исследованиях EUROASPIRE, часто-

та применения кардиопротективных препаратов ключевых классов у женщин или не отличалась от таковой у мужчин, или превышала ее. Российские участники исследования EUROASPIRE V, как и пациенты из других стран, высоко оценивали свой уровень приверженности к лекарственным препаратам основных классов, рекомендуемым пациентам с ишемической болезнью сердца.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Sommet A, Pariente A. Methods in pharmacoepidemiology. *Therapies*. 2019;74(2):187–97. DOI: 10.1016/j.therap.2018.11.015
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2009;16(2):121–37. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283294b1d
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(6):636–48. DOI: 10.1177/2047487315569401
- Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A. et al. Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):67–78. [Russian: Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):67–78]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2739
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(8):824–35. DOI: 10.1177/2047487318825350
- Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Pozdnyakov Yu.M. et al. Drug Treatment of Patients With Ischemic Heart Disease in Russia and Europe: Results of Russian Part of the International Multicenter Study EUROASPIRE IV. *Kardiologiya*. 2016;56(12):11–9. [Russian: Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Поздняков Ю.М. и др. Медикаментозная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиология. 2016;56(12):11–9]
- Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. *Advances in Medical Sciences*. 2017;63(1):30–5. DOI: 10.1016/j.advms.2017.06.005
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1-1):1–144]. DOI: 10.14341/DM221S1
- Althubaiti A. Information bias in health research: definition, pitfalls, and adjustment methods. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2016;9:211–7. DOI: 10.2147/JMDH.S104807
- Davidovich I.M., Malay L.N., Kutishenko N.P. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk Register Data. *The Clinician*. 2017;11(1):36–44. [Russian: Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (г. Хабаровск). Клиницист. 2017;11(1):36–44]. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44
- Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of Acute Coronary Syndromes ‘RECORD-3’. Characteristics of Patients and Treatment During Initial Hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16–24. [Russian: Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома ‘РЕКОРД-3’. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;56(4):16–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.4.16-24
- Erlikh A.D. Changes of Treatment of Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Clinical Practice During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). *Kardiologiya*. 2018;58(12):13–21. [Russian: Эрлих А.Д. Изменения в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в клинической практике за последние несколько лет (данные серии российских регистров РЕКОРД). Кардиология. 2018;58(12):13–21]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10189

Прибылова Н. Н., Яковлева М. В., Прибылов С. А.,
Барбашина Т. А., Гаврилюк Е. В., Маль Г. С., Прибылов В. С.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

АНГИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК II–III СТАДИИ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

<i>Цель</i>	Изучить состояние коронарного русла по данным коронарографии (КГ) у больных с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) II–III стадии, а также оценить влияние комплексной терапии с периндоприлом и комбинированным препаратом – периндоприл/амлодипина в течение 12 нед на динамику ригидности сосудистой стенки, функции эндотелия, структурно-функциональных параметров сердца у данной категории пациентов после коронарного стентирования.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 87 пациентов с хронической формой ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии, которым была выполнена КГ в связи с неэффективностью антиангинальной терапии. Пациенты были разделены на 3 подгруппы: 1-я – 28 человек, получающих консервативную терапию периндоприлом в дозе 10 мг/сут; 2-я – 25 пациентов, которым проведено коронарное стентирование и терапия с периндоприлом; 3-я подгруппа – 34 пациента, которым после стентирования был назначен комбинированный препарат периндоприл/амлодипин. Группу сравнения составили 47 больных ИБС, АГ с сохраненной функцией почек. Исходно и через 12 нед лечения оценивали анатомо-функциональные параметры сердца, показатели ригидности артериальной стенки: скорость распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, индекс аугментации, центральное систолическое, пульсовое давление в аорте, эндотелийзависимую вазодилатацию; содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), метаболиты оксида азота в плазме крови.
<i>Результаты</i>	У больных ИБС, АГ и ХБП II–III стадии жесткость артериальной стенки более выражена, чем у пациентов с сохраненной функцией почек. При ХБП уровни ЭТ-1 были статистически значимо выше, а оксида азота – ниже. Включение в комплексную терапию периндоприла привело к значительному гипотензивному эффекту во всех подгруппах, улучшению функции почек, позитивной динамике показателей ригидности артериальной стенки, функции эндотелия. У пациентов, перенесших коронарное стентирование, наблюдались более выраженные изменения данных параметров, чем у получавших только консервативную терапию. Применение после стентирования периндоприла/амлодипина оказало наиболее значимое ангиопротективное и кардиопротективное влияние.
<i>Заключение</i>	Больные ИБС, АГ в сочетании с ранними стадиями ХБП имеют выраженные нарушения анатомо-функционального состояния артериальных сосудов и сердца. Включение в терапию периндоприла приводит не только к гипотензивному эффекту, но и оказывает позитивное действие на механизмы прогрессирования данной сочетанной патологии.
<i>Ключевые слова</i>	Ишемическая болезнь сердца; хроническая болезнь почек; ригидность артериальной стенки; эндотелин-1; периндоприл/амлодипин
<i>Для цитирования</i>	Pribylova N.N., Yakovleva M.V., Pribylov S.A., Barbashina T.A., Gavriljuk E.V., Mal` G.S. et al. Angioprotective Effects of Antihypertensive Therapy in Patients With Ischemic Heart Disease and Chronic Kidney Disease Stages 2–3 After Coronary Stenting. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(8):14–22. [Russian: Прибылова Н.Н., Яковлева М.В., Прибылов С.А., Барбашина Т.А., Гаврилюк Е.В., Маль Г.С. и др. Ангиопротективные эффекты антигипертензивной терапии у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек II–III стадии после коронарного стентирования. <i>Кардиология</i> . 2021;61(8):14–22]
<i>Автор для переписки</i>	Барбашина Татьяна Анатольевна. E-mail: blekas33@yandex.ru

Введение

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания удерживают устойчивое лидерство в качестве причины смертности населения [1]. В последние годы большой вклад в структуру сердечно-сосудистой смертно-

сти вносят случаи ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и хронической болезнью почек (ХБП). Ранее было показано, что даже начальная дисфункция почек связана с сердечно-сосудистой смертностью: относительный риск смер-

ти увеличивался для каждого уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 5 мл/мин/1,73 м², и эти ассоциации сохранялись после поправок на основные факторы риска (ФР) [2]. Как известно, АГ способствует ускорению атеросклеротических процессов, вызывает повреждение почек. ИБС и ХБП – заболевания, прогрессирование которых взаимно отягощает течение друг друга [3, 4]. Наличие ХБП ухудшает исходы хирургического лечения ИБС [5].

Цель

Изучить состояние коронарного русла по данным коронарографии (КГ) у больных с хронической формой ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии, а также оценить влияние комплексной терапии с периндоприлом и комбинированным препаратом периндоприлом/амлодипином в течение 12 нед на динамику показателей ригидности сосудистой стенки, функции эндотелия, структурно-функциональных параметров сердца у пациентов данной категории после коронарного стентирования.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе регионального сосудистого центра Курской областной клинической больницы как открытое сравнительное проспективное нерандомизированное. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом и соответствовал принципам Хельсинкской декларации. У всех больных получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения являлись возраст от 50 до 75 лет, наличие подтвержденной ИБС: положительный тредмил-тест и/или документированный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, данные КГ, неконтролируемая АГ, ХБП II–III стадии.

Критерии исключения: ожирение, сахарный диабет, острые и хронические воспалительные заболевания почек, острые формы ИБС, тяжелая сопутствующая патология, влияющая на функцию сердечно-сосудистой системы, почек, воспалительные процессы, а также психические расстройства, которые могут влиять на приверженность к лечению; терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторами ангиотензина II в течение последних 3 мес.

В исследование были включены 87 пациентов с хронической формой ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии (основная, или 1-я, группа) и 47 больных ИБС, АГ с сохраненной функцией почек (группа сравнения, или 2-я группа). Пациенты обеих групп имели стабильную стенокардию напряжения II–III функционального класса, целевые уровни артериального давления (АД) не были достигнуты на фоне предшествующей терапии.

Все больные получали стандартную терапию (бета-адреноблокаторы, статины, антитромбоцитарные средства). Всем пациентам проводилась КГ в связи с планируемым хирургическим лечением из-за неэффективности антиангинальной терапии.

После КГ пациенты с хронической формой ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии были разделены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа – 28 пациентов, которые получили комплексную консервативную терапию с периндоприлом А в дозе 10 мг/сут; чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не было выполнено из-за отсутствия показаний или в связи с техническими причинами; 2-я подгруппа – 25 пациентов, которым было выполнено коронарное стентирование и проводилась аналогичная терапия с периндоприлом, 3-я подгруппа – 34 пациента, подвергнутые коронарному стентированию и получавшие базисную терапию и комбинированный препарат периндоприл/амлодипин с титрованием дозы.

Лабораторные и инструментальные исследования, КГ выполняли до начала лечения и через 12 нед терапии.

Снижение СКФ диагностировано за 1–5 лет до госпитализации, подтверждено расчетом по формуле MDRD при поступлении, и снижение было не менее 45 мл/мин/1,73 м².

Региональную жесткость артерий оценивали с помощью объемной сфигмографии на приборе VS-1500 («Fukuda Denshi», Япония). В динамике изучены следующие показатели ригидности артериальной стенки: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ–CAVI), индекс аугментации в аорте (AI), центральное систолическое и пульсовое аортальное давление (цСАД, цПАД).

Диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли методом эхокардиографии в соответствии с международными рекомендациями [6] на аппарате Aloka SSD 1700.

Для оценки степени дисфункции эндотелия использовали ультразвуковой метод оценки потокзависимой вазодилатации в пробе с окклюзионной реактивной гиперемией (D. S. Celermajer, 1992) с использованием ультразвукового аппарата LOGIQ 500 MD.

Стабильные метаболиты оксида азота определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса. Исследование содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) выполняли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов Endothelin 1–21.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10.0. Определяли средние величины и стандартные отклонения (M±SD), рассчитывали параметрический t-критерий Стьюдента. Использовали непараметри-

ческий ранговый критерий Вилкоксона для связанных выборок, а для несвязанных – критерий Манна–Уитни. Рассчитывали коэффициент парной линейной корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, их лабораторные параметры и данные КГ представлены в табл. 1.

У исследуемых пациентов с ХБП уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов не имели статистически значимых различий с контрольной группой больных без нарушений функции почек. Однако атерогенность липидных сдвигов у больных с дисфункцией почек более выражена, так как статистически значимо выше концентрация Апо-В липопротеидов ($144 \pm 10,2$ мг/дл), что привело к различиям отношения апоВ/апоА1: 1,36 и 1,12 соответственно.

По данным КГ, более выраженный атеросклероз имелся в группе сравнения (табл. 1) у пациентов с ИБС, АГ и сохраненной функцией почек. Так, без гемодинамически значимого стеноза в коронарных артериях (КА) бы-

ло 18,4% пациентов с ИБС и ХБП II–III стадии, в группе ИБС без патологии почек – 6,4%, а стеноз одной КА выявлен у 44,8% пациентов при ИБС с ХБП и у 21,3% в группе сравнения.

При дисфункции почек стеноз КА чаще определялся в проксимальной трети сосуда (42%), чем у пациентов группы сравнения (36%).

Таким образом, при сходной тяжести клинической картины стабильной стенокардии в группе пациентов с ранней и умеренной дисфункцией почек чаще встречалась необструктивная ИБС.

При исследовании ригидности артериальной стенки получены следующие результаты (табл. 2). В группе сравнения СРПВ была увеличена лишь у 12,5% обследуемых, а в основной группе – у 85%; причем СРПВ > 12 м/с наблюдалась у 37% человек, что рассматривается как самостоятельный ФР развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Исходные значения индексов аугментации, СЛСИ и цСАД, цПАД были статистически значимо выше в основной группе. Таким образом, у пациентов с ИБС и АГ в сочетании с ХБП II–III стадии выявлены более высокие основные показатели жесткости сосудистой стенки, что позволяет предположить существенный вклад ригидности артери-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=87)	2-я группа (n=47)
Возраст, годы	68±5,7	68±8,5
Мужчины, абс. (%)	57 (65,5)	37 (78,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	48 (55,2)	24 (51,1)
Длительность АГ, годы	15,3±4,4	11,3±2,7
Курящие, абс. (%)	37 (42,5)	19 (40,4)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,5±2,4	22,8±1,8
Креатинин, мкмоль/л	148±11*	73±14
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	51±1,4*	96±5,8
САД, мм рт. ст.	175±14	161±18
ДАД, мм рт. ст.	108±12*	93±8
Общий холестерин, ммоль/л	6,2±0,8	5,9±0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,2	2,1±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	4,3±0,4	3,9±0,5
Апо-А липопротеиды, мг/дл	106±10,1	107±11,2
Апо-В липопротеиды, мг/дл	144±10,2*	120±9,8
Данные КГ, абс. (%)		
без гемодинамически значимого атеросклероза	16 (18,4) *	3 (6,4)
поражение одной коронарной артерии	39 (44,8) *	10 (21,3)
двухсосудистое поражение	12 (13,8) *	14 (29,8)
трехсосудистое поражение	20 (23,0) *	20 (42,6)

АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; КГ – коронарография; * – $p < 0,01$.

Таблица 2. Показатели ригидности артериальной стенки, дисфункции эндотелия, диастолической функции сердца и СДЛА у пациентов изучаемых групп

Показатель	1-я группа (n=87)	2-я группа (n=47)
СРПВ, м/с	12,21±0,21*	8,67±0,30
АГ, абс.	1,39±0,14*	1,13±0,16
цСАД, мм рт. ст.	156±9,1*	134±11,6
цПАД, мм рт. ст.	59±7,4*	39±6,4
R-SAVI (СЛСИ)	10,12±0,71*	8,64±0,32
L-SAVI (СЛСИ)	10,08±0,42*	8,73±0,23
R-ABI (ЛПИ)	1,18±0,12	1,16±0,17
L-ABI (ЛПИ)	1,18±0,10	1,15±0,12
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,00±0,08*	1,03±0,06
Оксид азота, мкмоль/л	4,81±0,22*	6,08±0,12
КДР ЛЖ, см	4,6±0,30*	4,2±0,25
КСР ЛЖ, см	3,8±0,20	3,4±0,29
ФВ ЛЖ, %	62,2±3,71	63,4±4,84
Е/А, абс.	2,2±0,03*	1,5±0,02
СДЛА, мм рт. ст.	42,3±1,3*	30,2±1,4

* – $p < 0,05$. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; АГ – индекс аугментации; цСАД – центральное систолическое аортальное давление; цПАД – центральное пульсовое аортальное давление; SAVI, СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – отношения пиковых скоростей в фазу раннего диастолического наполнения (Е) и позднего диастолического наполнения (А).

альной стенки в развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с дисфункцией почек.

Известно, что увеличение СРПВ ассоциируется с вероятностью прогрессирования ХБП. В группе пациентов с ИБС, АГ и ХБП имелась сильная отрицательная корреляция между СКФ и СРПВ ($r = -0,75$; $p = 0,001$), в группе сравнения – $r = -0,43$ ($p < 0,05$). При ХБП выявлены отрицательные корреляции между СКФ и цСАД ($r = -0,58$; $p < 0,01$), СЛСИ ($r = -0,39$; $p < 0,05$). СЛСИ был повышен у всех пациентов с ИБС и ХБП, а в группе сравнения – лишь у 40% лиц. Вместе с тем при расчете коэффициента Спирмена тесная связь между СЛСИ и коронарным атеросклерозом характерна только для пациентов 2-й группы ($r = 0,75$; $p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают, что у пациентов с ИБС, АГ и дисфункцией почек тяжесть коронарного атеросклероза и степень клинической выраженности ИБС не всегда прямо пропорциональны друг другу.

При оценке функции расслабления ЛЖ мы установили ригидный тип диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) с повышением отношения $E/A > 2,0$ у 42,5% больных ИБС и АГ при сочетании с ХБП, а в группе сравнения – только у 20% пациентов. Отношение $E/A \geq 2,0$ указывает на высокое давление в левом предсердии. Диаметр левого предсердия составил $4,8 \pm 0,4$ см при сопутствующей дисфункции почек, а в группе сравнения –

$4,3 \pm 0,3$ см. I тип ДДЛЖ ($E/A < 0,8$) был у 1/3 пациентов с ИБС и ХБП.

В обеих группах наблюдалось увеличение концентрации ЭТ-1 (у здоровых $0,25 \pm 0,01$ фмоль/мл). Уровень ЭТ-1 при ИБС, АГ и ХБП на 51% был выше, чем в группе сравнения. Содержание оксида азота было ниже в основной группе ($4,81 \pm 0,22$ мкмоль/л против $6,08 \pm 0,12$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Выявлены положительная корреляция между содержанием оксида азота и СКФ ($r = 0,58$; $p < 0,01$) и отрицательная корреляция между концентрацией ЭТ-1 и СКФ ($r = -0,72$; $p < 0,001$).

У больных при сочетании ИБС, АГ и ХБП II–III стадии наблюдались недостаточная дилатация плечевой артерии в 80% случаев (в группе сравнения – в 68%), патологическая вазоконстрикция в 2,5% (в группе сравнения – в 1,2%), нормальная функция зарегистрирована у 17,5% больных (в группе сравнения – у 30,8%; $p < 0,001$).

Таким образом, больные со стабильной формой ИБС и АГ при ХБП II–III стадии отличались высокой степенью АГ, наличием более глубокой дисфункции эндотелия, имели более выраженную ригидность артериальной стенки и, как следствие, морфофункциональное ремоделирование сердца.

Во второй части исследования были изучены эффекты комплексной терапии, включавшей периндоприл А в до-

Таблица 3. Динамика сосудистой ригидности, эндотелиальной дисфункции, диастолической функции, артериальной и легочной гипертензии у больных хронической ИБС, АГ в сочетании с ХБП II–III стадии через 12 нед лечения

Показатель	1-я подгруппа, базисная терапия + периндоприл (n=28)		2-я подгруппа, базисная терапия + периндоприл + коронарное стентирование (n=25)		3-я подгруппа, базисная терапия + периндоприл/амлодипин + коронарное стентирование (n=34)	
	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед	исходно	через 12 нед
Креатинин, мкмоль/л	138,2±10,3	118,0±10,1*	139,0±8,2	102,1±10,4*	158,0±8,2	98,0±2,5*
САД, мм рт. ст.	163±11,0	134±8,0*	173±8,0	131±9,0*	185±10,2	120±4,0*
ДАД, мм рт. ст.	106±8,0	85±7,6*	103±8,0	88±8,0*	118±3,1	85±1,5*
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,97±0,04	1,50±0,04*	1,93±0,03	1,30±0,02*,**	2,01±0,01	0,61±0,01*,***
Оксид азота, мкмоль/л	5,2±0,02	5,93±0,01*	5,01±0,02	6,71±0,03*	5,63±0,03	6,98±0,02*,***
СРПВ, м/с	9,97±0,08	8,62±0,07*	11,6±0,07	8,10±0,02*,**	12,4±0,03	8,22±0,07*
AI	1,14±0,02	1,11±0,01	1,14±0,02	1,08±0,03*	1,16±0,02	1,06±0,02*
цСАД, мм рт. ст.	152±12,4	138±6,2*	158±10,9	122±3,4*,**	156±10,2	110±3,4*,***
цПАД, мм рт. ст.	58±2,4	36±2,5*	60±5,0	38±1,4*	58±2,8	33±1,2*,***
КДРЛЖ, см	4,6±0,5	4,6±0,4	4,7±0,3	4,5±0,3	4,8±0,4	4,3±0,3
КСРЛЖ, см	3,7±0,2	3,6±0,3	3,7±0,2	3,5±0,2	3,7±0,2	3,9±0,2
E/A	1,9±0,03	1,8±0,03	1,9±0,03	1,7±0,02*	2,4±0,04	1,9±0,03*,***
СДЛА, мм рт. ст.	38±2,2	37±2,4	41±3,4	32±2,4*	42,2±3,4	25,2±2,4*,***

Различия статистически значимы ($p < 0,01$) при сравнении результатов * – до и после лечения через 12 нед; ** – между 1-й и 2-й подгруппами; *** – через 12 нед терапии во 2-й подгруппе больных с применением периндоприла и фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин в 3-й подгруппе. ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; AI – индекс аугментации; цСАД – центральное систолическое аортальное давление; цПАД – центральное пульсовое аортальное давление; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; E/A – отношение пиковых скоростей в фазу раннего диастолического наполнения (E) и позднего диастолического наполнения (A); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

зе 10 мг/сут или фиксированную комбинацию периндоприла/амлодипина с титрованием дозы до 10/10 мг/сут, у пациентов с ИБС, АГ, ранними стадиями ХБП, перенесших плановую КГ с последующим коронарным стентированием или получавших только консервативную терапию. Зарегистрировано статистически значимое снижение систолического АД у пациентов всех подгрупп (табл. 3).

Максимальный гипотензивный эффект наблюдался в 3-й подгруппе, где целевого уровня АД достигли все пациенты. Во всех исследуемых подгруппах произошло снижение уровня креатинина с улучшением функции почек.

За 12 нед лечения наблюдалась положительная динамика параметров ригидности сосудистой стенки со снижением показателей СРПВ, АГ, цСАД, цПАД во всех подгруппах. Примечательно, что более выраженные позитивные изменения показателей ригидности артериальной стенки произошли у больных, перенесших коронарное стентирование. Так, в 1-й подгруппе при лечении периндоприлом цСАД снизилось на 9,2%, во 2-й подгруппе на 22,8% ($p < 0,01$). Замедление СРПВ в 1-й подгруппе составило 13,5%, а во 2-й подгруппе – 30,2% ($p < 0,01$).

Максимальное снижение цСАД в аорте отмечено на фоне терапии периндоприлом/амлодипином – на 29,5% ($p < 0,01$), СРПВ – на 33,7% ($p < 0,01$). В этой подгруппе были нормализованы показатели СДЛА. Улучшение диастолической функции ЛЖ произошло только в подгруппе больных, получающих комбинированную гипотензивную терапию периндоприлом и амлодипином.

Через 12 нед во всех 3 подгруппах отмечена положительная динамика функции эндотелия в виде снижения концентрации ЭТ-1 в плазме крови (динамика от 23,9% в 1-й подгруппе до 69,7% в 3-й подгруппе ($p < 0,01$)). Позитивные изменения претерпел и уровень оксида азота (см. табл. 3).

Обсуждение

Накопление клинических и экспериментальных данных о роли нарушений функции сосудистого эндотелия, о значении ремоделирования артерий привело к тому, что при ряде заболеваний параметры, характеризующие эти процессы, рассматриваются, с одной стороны, как факторы прогнозирования риска неблагоприятных исходов, с другой стороны, как суррогатные цели в лечении пациентов. Показано, что увеличение жесткости сосудистой стенки ассоциируется с худшим прогнозом у пациентов с АГ, у больных с нарушением функции почек [7]. Не вызывает сомнения, что снижение функции почек по мере прогрессирования ХБП способствует развитию атеросклероза, нарастание выраженности которого приводит к дальнейшему усилению повреждений почек [8].

Внимание ученых привлечено к нарушению функции эндотелия как раннему и неотъемлемому процессу в па-

тогенезе атеросклероза. АГ рассматривается как фактор, провоцирующий возникновение дисфункции эндотелия. Показано, что АГ и ХБП являются взаимоотноотягивающими прогностическими состояниями [9]. При сочетании АГ и ХБП описаны более глубокие нарушения функции эндотелия, сильнее проявляется жесткость стенок крупных и среднего диаметра артерий [10]. Нам также удалось выявить, что у пациентов с хронической формой ИБС со стабильной стенокардией в сочетании с АГ и ранними и умеренными стадиями дисфункции почек, концентрации ЭТ-1, оксида азота имелись статистически значимо более выраженные отклонения по сравнению с таковыми в группе больных с аналогичной сердечно-сосудистой патологией, но с сохраненной функцией почек. Функциональная значимость этих лабораторных отличий подтверждена результатами пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией: нормальная вазодилатация зарегистрирована только у 17,5% больных ХБП, в то время как в группе с сохраненной функцией почек – у 30,8%.

На основании результатов многих научных исследований принято считать, что более тяжелые нарушения функции эндотелия, степень ремоделирования артерий имеют прямую корреляцию с выраженностью атеросклеротического процесса. Особенности дизайна нашего исследования, в соответствии с которым впервые были отобраны пациенты со стабильной формой ИБС на фоне неэффективности антиангинальной терапии и показаниями к КГ, позволили выявить следующее. Результаты КГ в группе пациентов с ранними и умеренными стадиями дисфункции почек показали отсутствие гемодинамически значимых стенозов в 18,7% случаев и выявили поражение одной КА в 44,5% случаев, что, однако, послужило достаточным основанием для развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ИМ в анамнезе, у 50% этих больных. О наличии необструктивных форм ИБС при ХБП сообщают и W. F. Keane и соавт. [11]. Следовательно, при сходной тяжести клинической картины стабильной стенокардии в группе больных ХБП II–III стадии статистически значимо чаще встречались пациенты с необструктивной ИБС. По нашему мнению, это можно объяснить тем, что в генезе ишемии у коморбидных больных с ХБП значительную роль играют микрососудистая дисфункция как проявление нарушения состояния эндотелия, что изучалось D. M. Charytan и соавт. [12], и диастолическая дисфункция ЛЖ как проявление морфофункционального ремоделирования сердца в ответ на высокую жесткость стенки крупных артерий, приводящая к нарушению кровотока по коронарным сосудам.

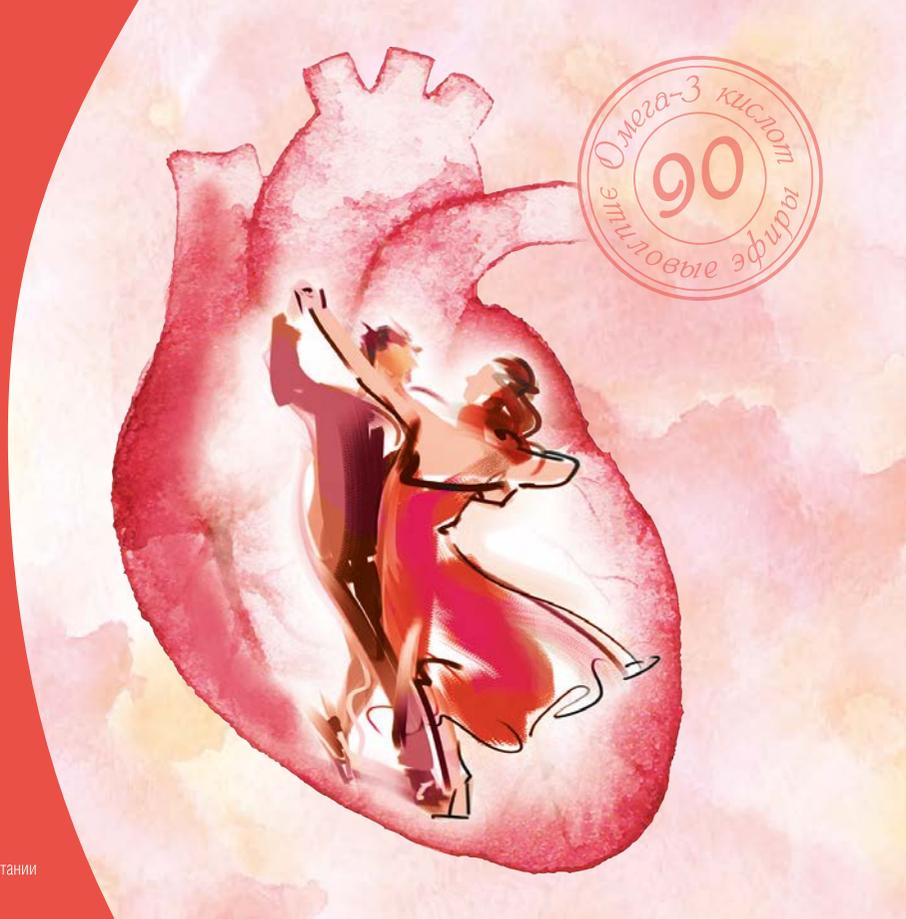
С тех пор как ЧКВ стало неотъемлемым методом лечения больных с хронической формой ИБС, появилась проблема рестеноза стентов. В исследовании В. П. Мазаева и соавт. [13] показано, что наличие ХБП являет-



Abbott

- Способствует восстановлению клеток сердца^{1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%³
- Хорошо переносится при длительной терапии^{4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁶



Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (12–26) $p = 0,0226$ у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20% (15–32) $p = 0,0082$. Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% ($p = 0,041$), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8% ($p = 0,009$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28% ($p = 0,013$). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Беременность и период грудного вскармливания.** Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу; возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы.

до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбосана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.

1. Willson Trang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880–883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3–Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675–90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105:1897–1903. 4. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223–1230. 5. GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447–455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

ся ФР позднего рестеноза стента после планового ЧКВ. Н.-Р. Wu и соавт. [14] на когорте 1184 больных ИБС и АГ, которым была проведена процедура ЧКВ, показали, что повышенное давление в аорте, особенно цПАД, является основным предиктором смертности от всех причин и повторных ЧКВ (отношение рисков 2,46 и 1,41). Наиболее высокие цифры цПАД авторы наблюдали у пациентов с ХБП. Рядом исследователей показано, что процесс коронарной ангиопластики и стентирования вследствие травмы стенки артерии сопровождается повышением в крови концентраций биомаркеров воспаления и усугублением дисфункции эндотелия [15]. В свою очередь S. Cassese и соавт. продемонстрировали у 10 004 пациентов после стентирования, что дисфункция эндотелия, выраженность воспаления являются независимыми ФР рестеноза [16].

Все эти сведения побудили нас исследовать, будут ли воспроизведены позитивные эффекты ингибиторов АПФ в столь сложной когорте больных с взаимоотношающимися состояниями, такими как ИБС, АГ, ХБП, в ранний период после планового ЧКВ со стентированием.

Ранее проведенные исследования продемонстрировали положительное влияние ингибиторов АПФ на развитие атеросклероза, показали эффекты нефропротекции при АГ [17]. Доказана способность периндоприла улучшать прогноз у пациентов со стабильной формой ИБС [18]. М. Е. Bertrand и соавт. [19] показали, что данный препарат также эффективен в снижении сердечно-сосудистой смертности и частоты развития нефатального ИМ у пациентов с ИМ и/или реваскуляризацией коронарного русла в анамнезе, и эффект защиты сохраняется и при наличии ранних фаз дисфункции почек (средняя СКФ $76,2 \pm 18,1$ мл/мин/1,73 м²) [20].

И. Ю. Панина и соавт. [21] описали опыт применения антигипертензивной терапии с целью коррекции дисфункции эндотелия у больных на разных стадиях ХБП и выявили прямую корреляцию между снижением СКФ и показателями вазодилатирующей активности сосудистой стенки. В нашем исследовании у пациентов с ХБП II–III стадии с СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² и АГ, ИБС применение в течение 12 нед комплексной терапии, включающей периндоприл и особенно периндоприл в сочетании с амлодипином, способствовало улучшению функции эндотелия, что доказано значительным снижением концентрации вазоконстрикторной субстанции ЭТ-1 и увеличением содержания вазодилатирующего фактора – оксида азота. А. В. Сваровская и соавт. [22] установили, что концентрация ЭТ-1 $\geq 0,852$ фмоль/л является предиктором неблагоприятного прогноза после стентирования. Уменьшение концентрации ЭТ-1 ассоциируется со снижением выраженности неинфекционного воспаления в стенке сосудов, занимающего, по данным ряда

авторов, важное место в патогенезе АГ и атеросклероза, и тем самым может способствовать снижению риска неблагоприятных исходов после коронарного стентирования [23, 24].

После получения результатов исследования ASCOT-SAFE (2006) давление в аорте рассматривается как мишень для антигипертензивной терапии, в связи с более значимой корреляцией с исходами АГ, чем АД в плечевой артерии. Ряд авторов показали, что гипотензивные средства по-разному влияют на давление в аорте и индекс аугментации [25]. А. Pradhan и соавт. [26] в observational исследовании наблюдали у пациентов с АГ, что периндоприл, особенно в комбинации с блокатором кальциевых каналов, в течение 6 нед снижает центральное АД и СРПВ сильнее, чем это наблюдается при приеме других ингибиторов АПФ ($p < 0,05$). По нашим данным, наиболее выраженное антигипертензивное действие на центральное давление удалось достигнуть у больных АГ, ИБС и ХБП именно в подгруппе пациентов, получавших фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина. Считаем это особенно важным в свете доказательств того, что цПАД является одним из основных предикторов общей смертности и повторных ЧКВ у пациентов, перенесших плановое ЧКВ.

Полученные нами материалы позволили показать, что у пациентов с хронической формой ИБС, АГ и ХБП терапия в течение 12 нед периндоприлом и особенно периндоприлом в комбинации с амлодипином позволяет статистически значимо уменьшать жесткость сосудистой стенки и улучшать функцию эндотелия, в том числе у пациентов, перенесших плановое ЧКВ со стентированием. Практическая значимость данной информации определяется еще и тем, что ХБП имеется у более 40% больных, подвергнутых ЧКВ [27], что открывает перспективы улучшения результатов лечения у пациентов данной категории.

Ограничения исследования

При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать небольшое число пациентов в подгруппах терапии (от 25 до 34), а также непродолжительное наблюдение за исследуемыми (12 нед). Эти факторы могут влиять на статистическую мощность исследования, а значит, и точность полученных результатов.

Заключение

У пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек имеются более выраженные нарушения анатомо-функционального состояния артериальных сосудов и сердца, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией с сохраненной функцией почек.

Включение в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с хронической болезнью почек II–III стадии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла дало хороший гипотензивный эффект и обеспечило снижение уровня креатинина. Показано, что применение в течение 12 нед периндоприла, особенно комбинации периндоприла/амлодипина, у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической болезнью почек II–III стадии приводит к снижению ригидности сосудистой стенки, выраженности дисфункции эндотелия и к улучшению диастолической функции сердца, особенно у пациентов, перенесших коронарное стентирование.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.01.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boytsov S.A., Zayratiants O.V., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Comparison of mortality rate from ischemic heart disease among men and women over 50 years in Russia and USA. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(6):100–7. [Russian: Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М., Самородская И.В. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):100–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107
- Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney International*. 2002;62(4):1402–7. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid571.x
- Briasoulis A, Bakris GL. Chronic Kidney Disease as a Coronary Artery Disease Risk Equivalent. *Current Cardiology Reports*. 2013;15(3):340. DOI: 10.1007/s11886-012-0340-4
- Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(8):7–37. [Russian: Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7–37]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
- Scholz SS, Lauder L, Ewen S, Kulenthiran S, Marx N, Sakhov O et al. One-year clinical outcomes in patients with renal insufficiency after contemporary PCI: data from a multicenter registry. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(7):845–56. DOI: 10.1007/s00392-019-01575-y
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. [Russian: Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Миягин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
- Himmelfarb J. Chronic kidney disease and the public health: gaps in evidence from interventional trials. *JAMA*. 2007;297(23):2630–3. DOI: 10.1001/jama.297.23.2630
- Maychuk E.Yu., Voevodina I.V., Vyzhigin D.A. Arterial stiffness and comorbidity pathology. *Therapy*. 2020;6(2):123–30. [Russian: Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Выжигин Д.А. Артериальная ригидность и коморбидная патология. *Терапия*. 2020;6(2):123–30]. DOI: 10.18565/therapy.2020.2.123-130
- Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. Lipid Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease: Implications for the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2013;20(2):123–33. DOI: 10.5551/jat.12849
- Charytan DM, Shelbert HR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Function in Early Chronic Kidney Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(6):663–71. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.957761
- Mazaev V.P., Komkov A.A., Ryazanova S.V. Clinical condition and cardiovascular risk factors displaying neoatherosclerosis in stented coronary arteries with developing restenosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):64–9. [Russian: Мазаев В.П., Комков А.А., Рязанова С.В. Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(5):64–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-64-69
- Wu H-P, Lin M-J. Central aortic pressure and long-term outcome in hypertensive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Scientific Reports*. 2020;10(1):17420. DOI: 10.1038/s41598-020-74619-3
- Zemlyanskaya N.S., Derbissalina G.A., Aripov M.A., Zemlyanskiy V.V. Current state of the problem of restenosis of the coronary arteries after endovascular stenting: review of literature. *Science and Healthcare*. 2020;22(4):32–48. [Russian: Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В. Современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования: обзор литературы. *Наука и Здравоохранение*. 2020;22(4):32–48]. DOI: 10.34689/SH.2020.22.4.004
- Cassese S, Byrne RA, Schulz S, Hoppman P, Kreuzer J, Feuchtenberger A et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *European Heart Journal*. 2015;36(2):94–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu383
- Danilogsorskaya Yu.A., Zheleznykh E.A., Privalova E.A., Belenkov Yu.N., Shchendrigina A.A., Kozhevnikova M.V. et al. Vasoprotective Effects of Prolonged Therapy With Perindopril A in Patients with Hypertension Including Concomitant Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologia*. 2020;60(1):4–9. [Russian: Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.А., Беленков Ю.Н., Щендригина А.А., Кожевникова М.В. и др. Вазопротективные эффекты длительной терапии периндоприлом А у пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2020;60(1):4–9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n888
- Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14286-9
- Bertrand ME, M. Fox K, J. Remme W, Ferrari R, L. Simoons M. Angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril in patients

- with prior myocardial infarction and/or revascularization: A subgroup analysis of the EUROPA trial. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2009;102(2):89–96. DOI: 10.1016/j.acvd.2008.10.012
20. Brugs J, Boersma E, Chonchol M, Deckers JW, Bertrand M, Remme WJ et al. The Cardioprotective Effects of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Perindopril in Patients With Stable Coronary Artery Disease Are Not Modified by Mild to Moderate Renal Insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2148–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.029
 21. Panina I.Yu., Petrichshtev N.N., Smirnov A.V., Romyantsev A.Sh., Degtereva O.A. Arterial hypertension and endothelial dysfunction in chronic kidney diseases. *Arterial Hypertension*. 2006;12(4):352–7. [Russian: Панина И.Ю., Петрищев Н.Н., Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., Дегтерева О.А. Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек. *Артериальная гипертензия*. 2006;12(4):352-7]. DOI: 10.18705/1607-419X-2006-12-4-352-357
 22. Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. *Kardiologiya*. 2020;60(8):98–105. [Russian: Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. *Кардиология*. 2020;60(8):98-105]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966
 23. Gavrioliouk EV, Evsegneeva IV, Mikhin VP. Antihypertensive Pharmacotherapy in Correcting the Indicators of Innate Immunity in Patients with Essential Arterial Hypertension. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(4):13–8. DOI: 10.3897/rrpharmacology.6.58787
 24. Vlasov T.D., Petrishev N.N., Lazovskaya O.A. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(2):76–84. [Russian: Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(2):76-84]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84
 25. McGaughey TJ, Fletcher EA, Shah SA. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(4):448–57. DOI: 10.1093/ajh/hpv134
 26. Pradhan A, Vishwakarma P, Bhandari M, Sethi R, Narain VS. Differential Effects of Combination of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors on Central Aortic Blood Pressure: A Cross-Sectional Observational Study in Hypertensive Outpatients. *Cardiovascular Therapeutics*. 2020;2020:4349612. DOI: 10.1155/2020/4349612
 27. Baber U, Mehran R. Coronary Artery Revascularization in Chronic Kidney Disease: Time for a Randomized Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(1):e002140. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002140

Капустина А. Ю.^{1,2}, Минушкина Л. О.¹, Алёхин М. Н.^{1,2}, Селезнева Н. Д.^{1,3}, Сафарян В. И.³, Бражник В. А.^{1,3}, Чумакова О. С.¹, Евдокимова М. А.³, Галявич А. С.⁴, Хасанов Н. Р.⁴, Чичкова М. А.⁵, Космачева Е. Д.⁶, Терещенко С. Н.⁷, Козиолова Н. А.⁸, Глезер М. Г.⁹, Боева О. И.¹⁰, Константинов В. О.¹¹, Затейщиков Д. А.^{1,3}

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

⁹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

¹¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ИНДЕКС ГЛОБАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В КАЧЕСТВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ФАКТОРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

<i>Цель</i>	Оценка прогностического значения индекса глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ).
<i>Материал и методы</i>	ИГФ ЛЖ является показателем, интегрирующим объемы полости ЛЖ, его ударный объем и объем миокарда ЛЖ. Из двух наблюдательных многоцентровых исследований ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II в исследование были включены 2 169 пациентов с ОКС, из них 1 340 (61,8%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 64,1±12,6 года. В 1800 (83%) случаев регистрировалось повышение уровня маркеров повреждения миокарда, включая 826 (38,1%) случаев инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Наблюдение начиналось с 10-го дня стабилизации клинического состояния пациентов и продолжалось в течение 1 года. Проводилась ЭхоКГ с оценкой ИГФ ЛЖ, который рассчитывали как отношение ударного объема ЛЖ к глобальному объему ЛЖ. Глобальный объем ЛЖ рассчитывали как сумму среднего объема полости ЛЖ (конечный диастолический объем ЛЖ + конечный систолический объем ЛЖ)/2) и объема миокарда ЛЖ.
<i>Результаты</i>	Основным исходом в исследовании считали смерть от любой причины (n=193), отдельно анализировали повторные коронарные осложнения (n=253). Единственным показателем ЭхоКГ, указывающим на неблагоприятный исход при годичном наблюдении, оказалось снижение ИГФ ЛЖ менее 22,6% с чувствительностью 72% и специфичностью 60% (площадь под кривой AUC=0,63). ИГФ ЛЖ менее 22,6% был независимым предиктором смерти от всех причин (p=0,019) наряду с возрастом (p=0,0001), ИМ в анамнезе (p=0,034), наличием сердечной недостаточности – СН (p=0,044), сахарного диабета (p=0,012) и периферического атеросклероза (p=0,001). ИГФ ЛЖ менее 22,6% также оказался независимым предиктором повторных коронарных осложнений (p=0,044) наряду с достигнутой к моменту выписки из стационара частотой сердечных сокращений (p=0,050), ИМ в анамнезе (p=0,006), наличием СН (p=0,014) и периферического атеросклероза (p=0,001). Снижение ИГФ ЛЖ было ассоциировано с риском летальных исходов независимо от исходной фракции выброса ЛЖ.
<i>Заключение</i>	У пациентов с ОКС индекс глобальной функции левого желудочка является независимым предиктором смерти от всех причин и повторных коронарных осложнений и может быть использован для стратификации риска.
<i>Ключевые слова</i>	Систолическая функция; левый желудочек; индекс глобальной функции; фракция выброса; ремоделирование левого желудочка; сердечная недостаточность; инфаркт миокарда
<i>Для цитирования</i>	Kapustina A. Yu., Minushkina L. O., Alekhin M. N., Selezneva N. D., Safaryan V. I., Brazhnik V. A. et al. Left Ventricular Global Function Index as a Predictor of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(8):23–31. [Russian: Капустина А. Ю.,

Минушкина Л. О., Алёхин М. Н., Селезнева Н. Д., Сафарян В. И., Бражник В. А. и др. Индекс глобальной функции левого желудочка в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2021;61(8):23–31]

Автор для переписки

Капустина Анастасия Юрьевна. E-mail: nast.capustina@yandex.ru

Введение

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) важным прогностическим фактором служит оценка фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1]. Однако у большинства пациентов с ОКС вследствие успехов интервенционной кардиологии ФВ ЛЖ сохранена, что стимулирует поиск показателей, которые позволили бы выделить группу пациентов, нуждающихся в наиболее агрессивной профилактике возможных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1].

В 2013 г. был предложен новый индекс глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ), который определяют на основе результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [2]. Этот показатель включает оценку не только объемов ЛЖ, но и показателей патологического ремоделирования миокарда, что может обеспечить дополнительную прогностическую ценность в сравнении с ФВ ЛЖ. Уже в первых работах было показано, что этот индекс может служить независимым маркером развития разнообразных ССО как у здоровых лиц, так и у пациентов некоторых групп, например, среди больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [3, 4]. Кроме того, была показана возможность использования этого нового ИГФ ЛЖ методом эхокардиографии (ЭхоКГ) [5].

Цель

Оценка прогностического значения ИГФ ЛЖ у пациентов с ОКС с помощью ЭхоКГ.

Материал и методы

Проанализированы данные пациентов, включенных в два российских наблюдательных многоцентровых исследования ОРАКУЛ (ОбостРение ишемической болезни сердца: логиКо-вероятностные пУти прогнозирования течения для оптимизации Лечения, NCT04068909). Первая когорта больных была включена в исследование в 2004–2006 гг, вторая – в 2014–2016 гг. В исследование ОРАКУЛ I включали пациентов с ОКС на 10-й день после стабилизации состояния, в исследование ОРАКУЛ II – пациентов с ОКС, имеющих показания к реваскуляризации [6, 7].

Всего проанализированы данные 2169 пациентов. У 1800 (83%) больных при индексной госпитализации регистрировалось повышение уровня маркеров повреждения миокарда, в том числе у 826 (38,1%) обследованных имелся ИМ с подъемом сегмента ST.

На момент выписки из стационара 1908 (88,0%) пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращаю-

щего фермента или сартаны, 1911 (88,1%) – бета-адреноблокаторы, 431 (19,9%) – блокаторы кальциевых каналов, 733 (33,8%) – тиазидные диуретики, 2017 (93,4%) – антиагреганты, 1722 (79,4%) – статины и 201 (9,3%) – пероральные сахароснижающие препараты.

Наблюдение начинали с 10-го дня стабилизации клинического состояния пациента и продолжали в течение 1 года. Данные о результатах наблюдения фиксировали при повторных визитах больных в клинику или по результатам телефонных контактов на 25, 90, 180 и 360-й дни после включения больных в исследование.

В качестве первичной конечной точки исследования рассматривали смерть от любой причины. Отдельно также анализировали повторные коронарные осложнения (фатальные и нефатальные).

В данный анализ были включены пациенты, которым была выполнена трансторакальная ЭхоКГ с применением ультразвуковых сканеров Logiq P6 мультисекторным (1,5–5 МГц) секторным датчиком 3SP и ACUSON-128XP и мультисекторным (2,5–4 МГц) секторным датчиком V4c с возможностью расчета ИГФ ЛЖ. ЭхоКГ выполняли в период пребывания больных в стационаре в связи с индексным событием на 7–10-й день от момента дестабилизации при ОКС. Пациенты с неоптимальной визуализацией при ЭхоКГ не включались в данный анализ. Измерения размеров и объемов камер сердца выполняли в соответствии с рекомендациями [8]. ФВ ЛЖ определяли на основе вычисления объемов по методу Симпсона в верхушечной позиции на 4 камеры. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) рассчитывали по формуле R. Devereux и D. R. Alonso (1986):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times \{1,04 \times [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3]\} + 0,6,$$

где КДР – конечный диастолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофией миокарда ЛЖ считали ИММЛЖ >95 г/м² для женщин и ИММЛЖ >115 г/м² для мужчин.

ИГФ ЛЖ вычисляли по формуле:

$$\text{ИГФ ЛЖ} = \frac{\text{УО}}{\left(\frac{\text{КДО ЛЖ} + \text{КСО ЛЖ}}{2}\right) + \text{объем миокарда ЛЖ}} \times 100\%,$$

где УО – ударный объем, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка.

Объем миокарда ЛЖ рассчитывали как ММЛЖ/плотность ЛЖ, где плотность ЛЖ равнялась 1,05 г/мл.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью стандартного пакета программ SPSS Statistics version 23.0 и MedCalc версия 18.3. Для непрерывных показателей проведен анализ распределения и его соответствия нормальному при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения ($M \pm SD$). Дискретные величины вычисляли в процентном соотношении, достоверность различий сравнивали с помощью критерия хи-

квадрат Пирсона. Сравнение количественных признаков, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с использованием критерия t Стьюдента. Анализ выживаемости и оценку влияния клинических факторов на риск неблагоприятных исходов выполняли с помощью метода Каплана–Мейера (с использованием логарифмического рангового теста – Log Rank) и регрессии Кокса. При включении факторов в многофакторный анализ осуществляли оценку мультиколлинеарности с расчетом показателя инфляции дисперсии (VIF). При VIF менее 5 мультиколлинеарность отвергали. В регрессионный однофакторный анализ Кокса были включены параметры,

Таблица 1. Клиническая характеристика умерших и выживших больных по данным одногодичного наблюдения

Показатель	Все пациенты (n=2169)	Выжившие пациенты (n=1976)	Умершие пациенты (n=193)	P
Клиническая характеристика				
Возраст, годы	64,1±12,6	63,1±12,5	72,9±10,9	0,0130
Мужской пол, n (%)	1340 (61,8)	1226 (62,0)	114 (59,0)	0,0810
Курение, n (%)	544 (25,1)	500 (25,3)	44 (22,8)	0,1440
Анамнез ИБС, n (%)	1483 (68,4)	1319 (66,8)	164 (84,9)	0,0010
ИМ в анамнезе, n (%)	629 (28,9)	537 (27,2)	92 (47,6)	0,0001
Инсульт в анамнезе, n (%)	216 (10,0)	190 (9,6)	26 (13,5)	0,1230
Максимальное САД, мм рт. ст.	191,43±28,093	190,3±27,9	196,3±25,3	0,0560
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	105,44±23,211	104,2±14,4	111,3±71,1	0,0010
АГ, n (%)	1807 (88,3)	1633 (82,6)	174 (90,1)	0,0700
СН, n (%)	1043 (48,1)	904 (45,7)	139 (72,0)	0,0001
СД, n (%)	416 (19,2)	354 (17,9)	62 (32,1)	0,0001
Периферический атеросклероз, n (%)	913 (42,1)	811 (41,0)	102 (52,8)	0,0001
ЧСС при выписке из стационара, уд/мин	69,4±11,11	68,8±10,8	72,6±16,8	0,0010
САД при выписке из стационара, мм рт. ст.	124,5±13,15	124,2±12,62	122,2±16,9	0,0100
ДАД при выписке из стационара, мм рт. ст.	77,7±19,63	77,97±22,5	75,9±9,3	0,6240
Биохимические параметры				
Холестерин общий, ммоль/л	5,21±1,463	5,3±1,4	5,0±1,8	0,0620
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,92±1,346	2,93±1,5	2,85±1,4	0,6130
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,10±0,440	1,1±0,5	1,0±0,3	0,0090
Креатинин, мкмоль/л	101,63±35,36	99,3±30,3	110,8±54,1	0,0010
Мочевая кислота, мкмоль/л	370,06±205,03	369,4±230,286	421,4±196,3	0,0820
Глюкоза, ммоль/л	7,15±3,643	7,2±3,4	8,1±3,9	0,0010
Эхокардиографические параметры				
УО, мл	65,17±17,539	66,9±18,6	63,8±26,9	0,9640
КДР ЛЖ, см	5,02±11,721	5,0±1,3	5,09±0,9	0,1400
ТЗСЛЖ, см	11,96±4,908	11,91±0,5	12,87±0,2	0,7550
ТМЖП, см	11,08±4,854	10,9±0,5	11,29±0,7	0,2640
ИММЛЖ, г/м ²	109,8±32,98	106,9±32,8	128,7±34,1	0,0340
КДО ЛЖ, мл	106,63±43,453	105,8±42,1	120,9±54,6	0,0050
КСО ЛЖ, мл	50,96±30,039	49,1±29,4	57,7±35,4	0,0100
ФВ ЛЖ, %	53,60±13,071	54,0±12,6	48,7±13,2	0,4650
ИГФ ЛЖ, %	22,52±9,070	23,0±8,3	19,7±6,7	0,0001

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); если не указано иное. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; УО – ударный объем; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИГФ ЛЖ – индекс глобальной функции левого желудочка.

различавшиеся при сравнительном анализе между группами больных с благоприятным и неблагоприятным исходами. Разработка прогностической функции была осуществлена при помощи многомерной логистической регрессии. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

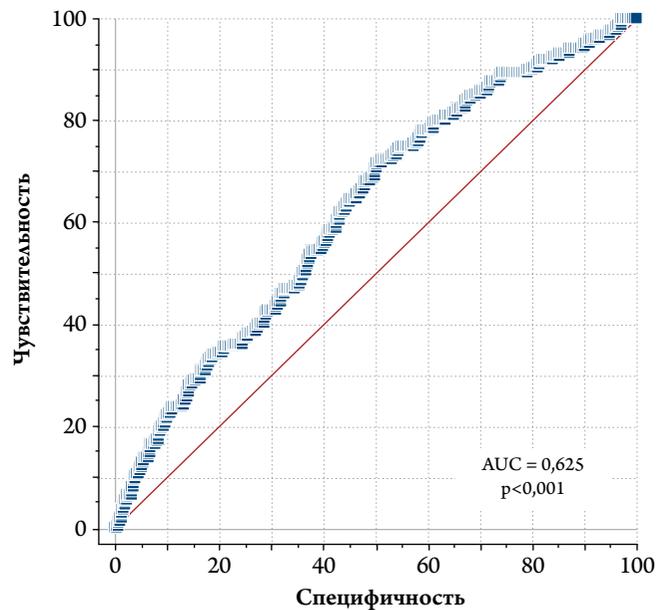
За время наблюдения было зарегистрировано 193 (8,9%) случая смерти от любых причин, 122 (5,6%) коронарные смерти. Всего повторные коронарные осложнения были зарегистрированы у 253 (11,7%) больных.

Клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов и сравнение характеристик умерших и выживших пациентов представлены в табл. 1.

Как представлено в табл. 1, умершие пациенты были старше и имели в целом более неблагоприятный спектр факторов риска – чаще страдали сопутствующими заболеваниями (сердечная недостаточность – СН, сахарный диабет – СД, периферический атеросклероз) и имели анамнез ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ. Кроме того, у умерших больных регистрировались более высокие уровни креатинина и глюкозы по данным биохимического анализа крови. Сопутствующая терапия на момент выписки из стационара у умерших и выживших больных существенно не различалась.

Среднее значение ИГФ ЛЖ составило $22,64 \pm 8,12\%$ (медиана 22,63% [25-й перцентиль 17,52%; 75-й перцентиль 27,17%]). На рис. 1 приведены результаты ROC-анализа, с помощью которого была определена прогностическая значимость ИГФ ЛЖ (рис. 1).

Рисунок 1. ROC-анализ прогностической значимости ИГФ ЛЖ в оценке риска смерти от любых причин



ИГФ ЛЖ – индекс глобальной функции левого желудочка.

Согласно данным ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) равна 0,63, пороговое значение ИГФ ЛЖ для прогнозирования риска летальных исходов составило 22,6% с чувствительностью 72% и специфичностью 60% (1-й квартиль чувствительность 36,13%, специфичность 76,23%, 2-й квартиль – чувствительность 67,54%, специфичность 52,35%, 3-й квартиль – чувствительность 88,48%, специфичность 26,89%, 4-й квартиль – 98,1 и 0,2% соответственно).

Таблица 2. Одно- и многофакторный регрессионный анализ параметров, ассоциированных с риском смерти

Показатель	Однофакторный анализ ОШ (95% ДИ)	Р	Многофакторный анализ ОШ (95% ДИ)	Р
Увеличение возраста на каждые 10 лет	1,917 (1,670–2,180)	0,0001	1,850 (1,520–2,260)	0,0001
Анамнез ИБС	2,620 (1,720–3,990)	0,0010	1,007 (0,530–1,890)	0,9860
ИМ в анамнезе	2,340 (1,730–3,16)	0,0010	1,620 (1,030–2,550)	0,0340
Максимальное ДАД	1,010 (0,990–1,010)	0,1150	–	–
СН	2,950 (2,120–4,120)	0,0010	1,680 (1,020–2,770)	0,0440
СД	2,070 (1,500–2,870)	0,0010	1,670 (1,120–2,510)	0,0120
Периферический атеросклероз	1,750 (1,370–2,250)	0,0010	2,420 (1,620–3,610)	0,0010
ЧСС при выписке из стационара	1,024 (1,012–1,037)	0,0010	1,010 (0,990–1,030)	0,1400
САД при выписке из стационара	0,980 (0,970–1,020)	0,0960	–	–
Холестерин ЛВП	0,520 (0,314–0,861)	0,0110	0,610 (0,320–1,190)	0,1480
Креатинин	1,007 (1,003–1,011)	0,0010	1,003 (0,997–1,008)	0,3310
Глюкоза	1,065 (1,026–1,105)	0,0010	0,990 (0,930–1,070)	0,8760
ИММЛЖ	1,000 (0,997–1,003)	0,7600	–	–
ИГФ ЛЖ	0,938 (0,910–0,930)	0,0001	0,960 (0,930–0,990)	0,0190

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ДАД – диастолическое артериальное давление; СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИГФ ЛЖ – индекс глобальной функции левого желудочка.

Таблица 3. Коэффициенты регрессии прогностической модели риска смерти от любых причин

Модель	Нестандартизированный коэффициент регрессии		Стандартизированный коэффициент регрессии	t	p
	B	SE	Beta		
Константа	-0,170	0,041	-	-4,142	0,000
ИМ в анамнезе	0,041	0,014	0,066	2,973	0,003
СН	0,026	0,014	0,046	1,957	0,049
Сахарный диабет	0,042	0,016	0,058	2,700	0,007
Атеросклероз периферических артерий	0,045	0,011	0,088	4,087	0,000
Увеличение возраста на 10 лет	0,038	0,005	0,107	4,457	0,000
ИГФ ЛЖ	-0,003	0,001	-0,075	-3,462	0,001

ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ИГФ ЛЖ – индекс глобальной функции левого желудочка.

Таблица 4. Клинические характеристики больных в зависимости от развития у них повторных коронарных осложнений

Показатель	Пациенты без коронарных событий (n=1845)	Пациенты с повторными коронарными событиями (n=253)	p
Клиническая характеристика			
Возраст, годы	63,4±12,5	68,4±12,4	0,1130
Мужской пол, n (%)	1138 (61,7)	144 (56,9)	0,0870
Курение, n (%)	478 (25,9)	65 (25,7)	0,0010
Анамнез ИБС, n (%)	1277 (69,2)	209 (82,6)	0,0001
ИМ в анамнезе, n (%)	516 (27,9)	113 (44,7)	0,0001
Инсульт в анамнезе, n (%)	191 (10,4)	26 (10,3)	0,9550
Максимальное САД, мм рт. ст.	190,5±27,9	193,7±26,1	0,3140
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	104,1±14,1	110,5±62,7	0,1340
АГ, n (%)	1577 (85,5)	227 (89,7)	0,1500
СН, n (%)	871 (47,2)	174 (68,8)	0,0040
СД, n (%)	350 (18,9)	68 (15,0)	0,0050
Периферический атеросклероз, n (%)	755 (40,9)	158 (62,5)	0,0010
Прием статинов, n (%)	1504 (81,5)	158 (62,5)	0,0010
ЧСС при выписке из стационара, уд/мин	68,7±11,1	72,2±14,2	0,0010
САД при выписке из стационара, мм рт. ст.	124,0±12,6	124,0±15,6	0,9960
ДАД при выписке из стационара, мм рт. ст.	77,5±23,1	76,2±9,5	0,3430
Биохимические параметры			
Холестерин общий, ммоль/л	5,3±1,4	5,1±1,8	0,1240
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,0±1,5	3,0±1,3	0,7520
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,1±0,5	1,0±0,3	0,0040
Креатинин, мкмоль/л	99,3±30,6	107,8±49,1	0,0010
Мочевая кислота, мкмоль/л	372,4±236,1	388,1±167,1	0,7340
Глюкоза, ммоль/л	7,2±3,4	7,4±3,9	0,0010
Эхокардиографические параметры			
УО, мл	66,4±18,7	67,5±26,4	0,9850
КДР ЛЖ, см	5,0±1,3	5,2±0,8	0,4990
ТЗСЛЖ, см	1,1±0,6	1,1±0,2	0,6820
ТМЖП, см	1,2±0,6	1,2±0,2	0,2750
ИММЛЖ, г/м ²	106,9±33,7	123,3±33,7	0,2110
ИГФ ЛЖ, %	22,9±8,4	19,4±6,6	0,0040

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD), если не указано иное. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; УО – ударный объем; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИГФ ЛЖ – индекс глобальной функции левого желудочка.

Обращало внимание отсутствие статистически значимых различий ФВ ЛЖ при наличии статистически значимых различий ИГФ ЛЖ. По результатам многофакторного анализа оказалось, что единственным эхокардиографическим показателем, независимо ассоциированным с риском смерти от любой причины, наряду с возрастом, ИМ в анамнезе, СН, СД, периферическим атеросклерозом, был ИГФ ЛЖ. В табл. 2 представлены результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа параметров, ассоциированных с риском смерти пациентов.

Вклад различных факторов, вошедших в результирующую прогностическую модель смерти от любых причин, представлен в табл. 3.

Кроме того, были проанализированы факторы, ассоциированные с риском развития повторных коронарных осложнений. Клинические, биохимические и эхокардиографические параметры в группах больных в зависимости от развития у них неблагоприятных коронарных исходов представлены в табл. 4. В данном виде анализа не учитывались пациенты, умершие от некоронарных причин (инсульт, СН, онкологические заболевания, пневмонии и пр.).

В табл. 5 представлены данные одно- и многофакторного регрессионного анализа параметров в отношении риска развития коронарных осложнений у пациентов с ОКС. Независимо ассоциированными с риском повторных коронарных осложнений оказались ИМ в анамнезе, наличие СН, периферического атеросклероза, достигнутая к моменту выписки частота сердечных сокращений (ЧСС), а также снижение ИГФ ЛЖ.

Вклад различных факторов, вошедших в результирующую прогностическую модель неблагоприятных коронарных исходов, представлен в табл. 6.

На рис. 2 представлены результаты анализа выживаемости и риска развития коронарных осложнений у пациентов с ОКС в группах с разными квантилями ИГФ ЛЖ.

Анализ выживаемости в группах с разным значением ИГФ ЛЖ при разделении по квантилям выявил существенное ухудшение выживаемости в двух нижних квантилях. Неблагоприятные коронарные события в двух нижних квантилях ИГФ ЛЖ наблюдались чаще (см. рис. 2). Таким образом, фактором риска неблагоприятного исхода и повторных коронарных осложнений можно считать значения ИГФ ЛЖ менее медианы – 22,6% (рис. 1, 2).

Таблица 5. Данные одно- и многофакторного регрессионного анализа в отношении риска развития коронарных осложнений

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P
Курение	1,260 (1,090–1,450)	0,001	1,033 (0,835–1,278)	0,776
Анамнез ИБС	2,040 (1,450–2,850)	0,001	0,979 (0,599–1,600)	0,931
ИМ в анамнезе	2,050 (1,560–2,670)	0,001	1,758 (1,175–2,632)	0,006
СН	2,420 (1,830–3,220)	0,001	1,677 (1,111–2,533)	0,014
СД	1,540 (1,140–2,080)	0,005	1,131 (0,744–1,720)	0,545
Периферический атеросклероз	2,680 (2,130–3,360)	0,001	2,756 (1,918–3,960)	0,001
ЧСС при выписке из стационара	1,023 (1,011–1,034)	0,001	1,015 (1,000–1,029)	0,050
Прием статинов при выписке из стационара	0,410 (0,300–0,560)	0,001	0,872 (0,573–1,329)	0,525
Холестерин ЛВП	0,540 (0,350–0,820)	0,005	0,738 (0,447–1,221)	0,237
Креатинин	1,006 (1,002–1,009)	0,001	1,003 (0,998–1,008)	0,214
Глюкоза	1,018 (0,979–1,057)	0,374	–	–
ИГФ ЛЖ	0,972 (0,954–0,990)	0,003	0,961 (0,926–0,996)	0,044

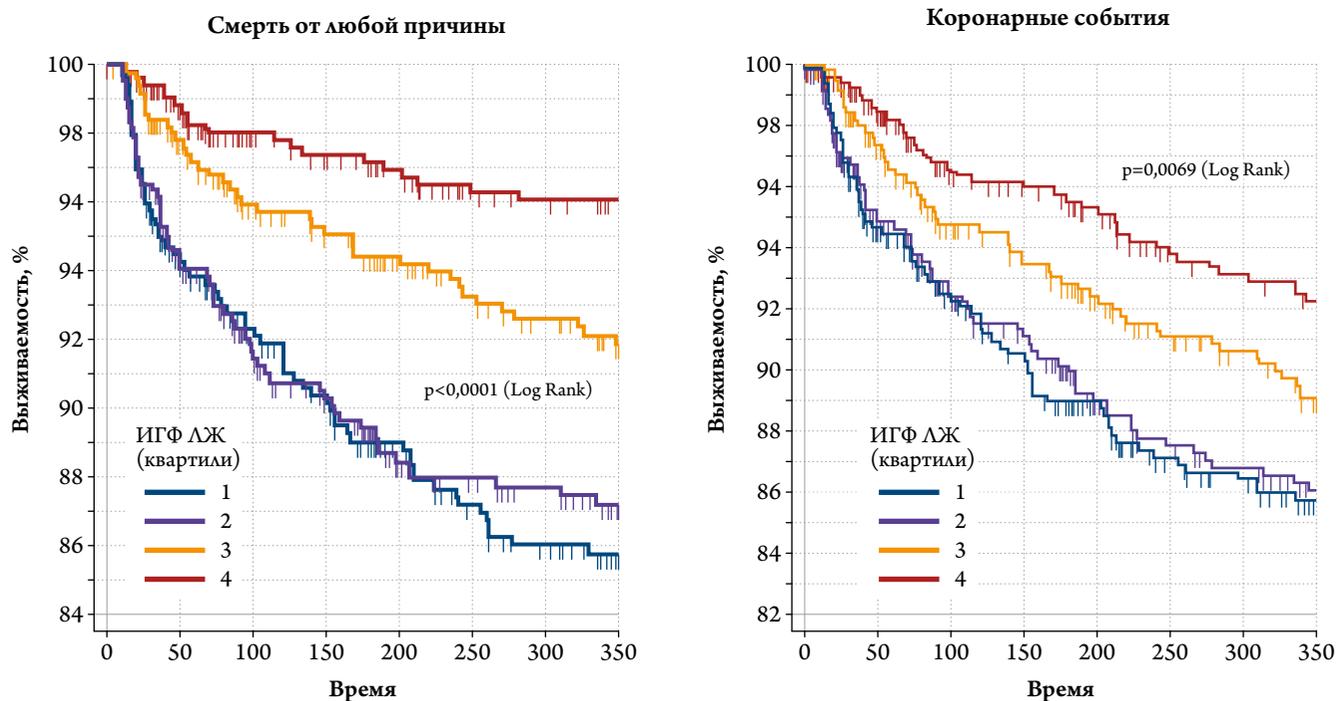
ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ИГФ ЛЖ – индекс глобальной функции левого желудочка.

Таблица 6. Коэффициенты регрессии прогностической модели риска неблагоприятных коронарных исходов

Модель	Нестандартизированный коэффициент регрессии		Стандартизированный коэффициент регрессии	t	p
	B	SE			
Константа	–0,116	0,055	–	–2,119	0,034
ИМ в анамнезе	0,066	0,018	0,091	3,647	0,000
СН	0,048	0,017	0,071	2,823	0,005
Атеросклероз периферических артерий	0,118	0,014	0,102	4,432	0,000
ИГФ ЛЖ	–0,002	0,001	–0,051	–2,132	0,033
ЧСС при выписке из стационара	0,003	0,001	0,091	3,795	0,000

ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ИГФ ЛЖ – индекс глобальной функции левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рисунок 2. Анализ выживаемости и риска развития коронарных осложнений у пациентов с различными значениями индекса глобальной функции левого желудочка (ИГФ ЛЖ)



Обсуждение

В нашем проспективном когортном исследовании у пациентов с ОКС возраст, наличие ИМ в анамнезе, СН, СА, периферического атеросклероза и достигнутая ЧСС при выписке из стационара ассоциировались с риском смерти от любой причины и/или повторными коронарными осложнениями. Помимо перечисленных клинических и анамнестических факторов был исследован эхокардиографический показатель ИГФ ЛЖ, значения которого менее 22,6% оказались ассоциированы как с риском смерти от любой причины, так и с повторными коронарными осложнениями. Следует подчеркнуть, что среди анализируемых нами эхокардиографических показателей только ИГФ ЛЖ обладал прогностическим значением в отношении летального исхода от всех причин и риска повторных коронарных осложнений. Другие показатели, в том числе ФВ ЛЖ, не обладали прогностическим значением ни в отношении смерти от всех причин, ни в отношении повторных коронарных осложнений.

Полученные нами данные о прогностической ценности ИГФ ЛЖ соответствуют данным ранее выполненных работ с использованием МРТ в несколько меньших группах пациентов, перенесших ИМ [3, 4]. Более того, по данным многоцентрового рандомизированного клинического исследования, включавшего пациентов с ИБС и проведенной реперфузией при ИМ с подъемом сегмента ST, ИГФ ЛЖ обладал дополнительной прогностической ценностью по сравнению с ФВ ЛЖ для прогнозирования

смерти от всех причин [3]. В отличие от этих работ в нашем исследовании показатель ФВ ЛЖ не обладал прогностическим значением в отношении смерти от всех причин. Следует отметить, что и по различным данным литературы, ФВ ЛЖ обладала прогностической ценностью для предсказания смерти от всех причин только при однофакторном анализе [3, 4].

S.J. Reinstadler и соавт. [4] выявили отсутствие более высокой прогностической ценности ИГФ ЛЖ по сравнению с ФВ ЛЖ в ранние сроки после ИМ. Несмотря на это авторами подчеркивается, что ИГФ ЛЖ является мощным предиктором ССО при длительном наблюдении пациентов с ИМ [4].

ИМ приводит к резкому увеличению нагрузки на ЛЖ, что индуцирует его ремоделирование. Некроз миоцитов запускает каскад биохимических внутриклеточных реакций, которые модулируют последующие изменения ЛЖ в виде образования рубцовой ткани, дилатации и гипертрофии [9–11]. Возникающая при этих процессах дисфункция ЛЖ является одним из ключевых прогностических факторов и традиционно оценивается с помощью ФВ ЛЖ. Прогностически ФВ ЛЖ используется как для оценки возможности ранней выписки (по шкале Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction – PAMI-II), так и для оценки риска в отдаленном периоде после ИМ [12, 13]. Важно отметить, что ММЛЖ и другие структурные параметры ЛЖ являются прогностически значимыми при ИМ [14]. Показатель ФВ ЛЖ не учитывает такие структурные компо-

ненты ремоделирования сердца, как гипертрофия ЛЖ, в отличие от ИГФ ЛЖ, который интегрирует не только объема полости ЛЖ, но и его УО, а также объем миокарда ЛЖ. Таким образом, важное преимущество этого показателя состоит в том, что он учитывает процесс ремоделирования миокарда ЛЖ.

Прогностическая ценность ИГФ ЛЖ в отношении смерти от всех причин была показана не только у больных с ОКС и ИМ, а также в крупном мультиэтническом исследовании атеросклероза у здоровых лиц [2]. Проводилась оценка этого показателя в качестве предиктора риска возникновения СН, тяжелых ССО (ИМ, остановка сердца, смерть от ИБС, фатальный и нефатальный инсульт) и комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, стенокардия и случаи чрескожного коронарного вмешательства). Во всех трех представленных группах ИГФ ЛЖ в многофакторном анализе показал себя как наиболее надежный значимый предиктор риска. Следует отметить, что в этом исследовании анализировалась и ФВ ЛЖ, уровень которой не имел статистической значимости в оценке риска в группе с тяжелыми ССО. Помимо ИГФ ЛЖ статистически значимым показателем во всех трех группах пациентов был показатель ИММАЖ, что еще раз подчеркивает важную роль процесса ремоделирования ЛЖ.

Первоначально ИГФ ЛЖ был предложен для оценки с помощью метода МРТ. Однако наиболее широко применяемым и доступным в современной кардиологической практике из визуализирующих методов оценки функции и анатомии сердца является ЭхоКГ. По нашим данным, в настоящее время оценка ИГФ ЛЖ с помощью ЭхоКГ проводилась только С. С. Nwabuо и соавт. [5]. В этом крупном продолжительном исследовании ИГФ ЛЖ оценивался у относительно здоровых лиц в качестве предиктора развития СН и ССО, включающих как тяжелые ССО (фатальный и нефатальный ИМ, инсульт и ИБС), так и случаи чрескожного коронарного вмешательства и нестабильную стенокардию. Авторами было установлено, что у относительно здоровых лиц ИГФ ЛЖ служит сильным независимым предиктором развития СН и сердечно-сосудистых заболеваний, что обеспечивает дополнительную прогностическую ценность при сравнении с ФВ ЛЖ. Кроме того, ИГФ ЛЖ ассоциировался с ранними факторами риска развития ССО, такими как мужской пол, негроидная раса, повышение уровня артериального давления, повышенный индекс массы тела, курение.

В свою очередь, наше исследование является первым, определившим связь между ИГФ ЛЖ и риском смерти от любых причин, а также повторными коронарными осложнениями у больных с ОКС и высокой частотой развития ИМ. Закономерен вопрос о механизме прогностиче-

ской ценности ИГФ ЛЖ. Вероятно, это обусловлено интегральной оценкой однонаправленного увеличения трех элементов ремоделирования ЛЖ вследствие повторных приступов ишемии:

- 1) компенсаторного увеличения полости ЛЖ (конечный диастолический объем – КДО ЛЖ);
- 2) компенсаторного увеличения объема миокарда ЛЖ;
- 3) систолической дисфункции ЛЖ (конечный систолический объем ЛЖ).

Подводя итог изложенному, можно констатировать, что ИГФ ЛЖ – это перспективный показатель оценки дисфункции ЛЖ, раннего выявления патологического ремоделирования и оценки прогноза ССО в различных клинических группах пациентов, а также у здоровых лиц. Этот показатель может быть рассчитан не только с использованием МРТ, а и с помощью ЭхоКГ. Это существенно расширяет возможности для изучения и использования ИГФ ЛЖ, тем более что полученные нами данные о прогностическом значении ИГФ ЛЖ в отношении риска смерти от всех причин и коронарных осложнений у больных с ОКС и высокой частотой развития ИМ в целом соответствуют данным, полученным в других исследованиях при использовании МРТ [3, 4].

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования явилась невозможность выполнения ЭхоКГ всем пациентам из-за неоптимальной акустической доступности сердца.

Заключение

Единственным эхокардиографическим параметром, независимо ассоциированным с неблагоприятными исходами острого коронарного синдрома, по данным годовичного наблюдения, оказался индекс глобальной функции левого желудочка менее 22,6%.

Снижение индекса глобальной функции левого желудочка наряду с возрастом, инфарктом миокарда в анамнезе, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и периферическим атеросклерозом независимо ассоциировалось с риском смерти от всех причин.

Риск развития коронарных осложнений был ассоциирован с инфарктом миокарда в анамнезе, наличием сердечной недостаточности, сахарного диабета и периферического атеросклероза, снижением индекса глобальной функции левого желудочка, а также достигнутой на фоне терапии к моменту выписки частотой сердечных сокращений.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.12.2020

1. Yahud E, Tzuman O, Fink N, Goldenberg I, Goldkorn R, Peled Y et al. Trends in long-term prognosis according to left ventricular ejection fraction after acute coronary syndrome. *Journal of Cardiology*. 2020;76(3):303–8. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.03.012
2. Mewton N, Opdahl A, Choi E-Y, Almeida ALC, Kawel N, Wu CO et al. Left Ventricular Global Function Index by Magnetic Resonance Imaging - A Novel Marker for Assessment of Cardiac Performance for the Prediction of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2013;61(4):770–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.198028
3. Eitel I, Pöss J, Jobs A, Eitel C, de Waha S, Barkhausen J et al. Left ventricular global function index assessed by cardiovascular magnetic resonance for the prediction of cardiovascular events in ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):62. DOI: 10.1186/s12968-015-0161-x
4. Reinstadler SJ, Klug G, Feistritz H-J, Kofler M, Pernter B, Göbel G et al. Prognostic value of left ventricular global function index in patients after ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;17(2):169–76. DOI: 10.1093/ehjci/jev129
5. Nwabuo CC, Moreira HT, Vasconcellos HD, Mewton N, Opdahl A, Ogunyankin KO et al. Left ventricular global function index predicts incident heart failure and cardiovascular disease in young adults: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):533–40. DOI: 10.1093/ehjci/jev123
6. Zateyshchikov D.A., Volkova E.G., Guz I.O., Evdokimova M.A., Aseycheva O.Yu., Galyavich A.S. et al. Treatment of patients who underwent acute coronary syndrome, according to the Russian multicenter prospective observational study. *Pharmateca*. 2009;12(186):109–13. [Russian: Затеишиков Д.А., Волкова Э.Г., Гузь И.О., Евдокимова М.А., Асейчева О.Ю., Галявич А.С. и др. Лечение больных, перенесших острый коронарный синдром, по данным российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования. *Фарматека*. 2009;12(186):109-13]
7. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Hasanov N.R., Chichkov Yu.M. et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of Oracul II observation trial. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12(1):5–8. [Russian: Аверкова А.О., Бражник В.А., Королева О.С., Зубова Е.А., Хасанов Н.Р., Чичков Ю.М. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта ОРАКУЛ II. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):5-8]. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12001
8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
9. Sutton MGStJ, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation*. 2000;101(25):2981–8. DOI: 10.1161/01.CIR.101.25.2981
10. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161–72. DOI: 10.1161/01.cir.81.4.1161
11. Warren SE, Royal HD, Markis JE, Grossman W, McKay RG. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: Influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(1):12–9. DOI: 10.1016/0735-1097(88)90159-3
12. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR et al. Safety and Cost-Effectiveness of Early Discharge After Primary Angioplasty in Low Risk Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(5):967–72. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00031-X
13. 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
14. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JMO, Bourgoun M et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Mass and Geometry Following Myocardial Infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008;1(5):S82–91. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.05.012

Зюбанова И. В., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Манукян М. А., Пекарский С. Е., Личикаки В. А., Шалишев И. Г., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Афанасьев С. А.
ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

<i>Цель</i>	Изучение функционального состояния симпатико-адреналовой системы, оцениваемое по уровню бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) в течение 2 лет после ренальной денервации (РД) у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ), и определение связи данного показателя с отдаленной антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью инвазивного лечения.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 48 больных (средний возраст 57,2±8,7 года, 18 мужчин) с РАГ, получающие стабильную антигипертензивную терапию. Изучены уровни среднесуточного систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также уровень бета-АРМ исходно, через 7 дней и 2 года после РД. Определение бета-АРМ основано на торможении гемолиза эритроцитов, помещенных в гипосмотическую среду, с помощью добавления бета-адреноблокатора. Последний, связываясь с бета-адренорецепторами мембран эритроцитов, предупреждает их разрушение. Увеличение значения бета-АРМ отражает уменьшение количества функционально активных бета-адренорецепторов на мембранах эритроцитов на фоне длительной симпатической гиперактивации.
<i>Результаты</i>	Уровни среднесуточного АД за 2 года наблюдения снизились со 160,4±16,0/88,1±14,6 до 145,3±19,3/79,4±13,6 мм рт. ст. Через 7 дней уровень бета-АРМ уменьшился в группе ответивших на РД (p=0,028), у которых уровень АД через 2 года снизился на 10 мм рт. ст. и более, а в группе не ответивших на РД уровень бета-АРМ не изменился. Значения данного показателя через неделю коррелировали с динамикой САД и ДАД (r=-0,54; p<0,05), а также с массой миокарда левого желудочка – ММЛЖ (r=-0,36; p<0,05) через 2 года наблюдения, а дельта бета-АРМ через 1 нед была взаимосвязана с уровнем ренина в отдаленном периоде (r=-0,44; p<0,05). Через 2 года наблюдалось повышение уровня бета-АРМ в обеих группах.
<i>Заключение</i>	Снижение уровня бета-АРМ через 7 дней после РД свидетельствует об эффективности процедуры и позволяет ожидать клинически значимого снижения АД и ММЛЖ в отдаленные сроки после оперативного лечения. Через 2 года после вмешательства наблюдается увеличение уровня бета-АРМ, а снижение АД происходит, вероятно, по другим механизмам.
<i>Ключевые слова</i>	Ренальная денервация; адренореактивность; антигипертензивный эффект ренальной денервации; прогнозирование отдаленных результатов ренальной денервации
<i>Для цитирования</i>	Zyubanova I.V., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Manukyan M.A., Pekarskiy S.E., Lichikaki V.A. et al. Erythrocyte Membranes Beta-Adrenoreactivity Changes After Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension, Relationship With Antihypertensive and Cardioprotective Intervention Efficacy. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(8):32–39. [Russian: Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Манукян М.А., Пекарский С.Е., Личикаки В.А. и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. <i>Кардиология</i> . 2021;61(8):32–39].
<i>Автор для переписки</i>	Зюбанова Ирина Владимировна. E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

Симпатическая денервация почечных артерий (ПА) в настоящее время является наиболее изученным методом инвазивного лечения при резистентной к медикаментозной терапии артериальной гипертензии (РАГ) [1]. Механизмом терапевтического эффекта ренальной денервации (РД) считается модуляция активности симпатико-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы (РААС), в частности, уменьшение их влияния на почки посредством радиочастотной деструкции регионарного симпатического сплетения, расположенного по ходу ПА.

Процедура сопровождается выраженным снижением артериального давления (АД) [2, 3] и комплексом плейотропных эффектов [4]. Однако, как известно, эффектив-

ность метода не стопроцентная. Для решения проблемы отбора больных предлагается выполнение исходного более детального их обследования для выявления симптоматических форм и псевдорезистентности [5, 6]. В настоящее время разработан способ отбора пациентов для выполнения процедуры РД и получения выраженного антигипертензивного эффекта, учитывающий, помимо исходного уровня АД, уровень бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) [7]; кроме того, возможно прогнозирование краткосрочного эффекта процедуры по изменению уровня бета-АРМ через 7 дней после вмешательства [8].

Ввиду того что РАГ представляет крупную проблему современного здравоохранения, сохранение отдаленной эффективности РД может существенно снизить социально-экономический ущерб, связанный с высоким уровнем АД и риском развития сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов. Тем не менее прогнозированию отдаленных результатов вмешательства пока не уделялось должного внимания. Кроме того, в отдаленные сроки не проводилась оценка активности САС, играющей важную роль как в патогенезе РАГ, так и в поражении органов-мишеней, в том числе формировании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Неотъемлемой частью САС являются бета-адренорецепторы, количество и чувствительность которых могут изменяться в зависимости от частоты и интенсивности воздействия на них катехоламинов. Сила ответа на адренергический стимул, определяемая как адренореактивность, может быть оценена, в частности, методом, разработанным Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской [9], основанным на ингибировании осмозина эритроцитов с помощью бета-адреноблокатора. При этом уровень бета-АРМ будет увеличиваться в ответ на уменьшение количества функционально активных бета-адренорецепторов на поверхности клеток, отражая системную активность САС. Следует отметить, что измерение бета-АРМ нашло клиническое применение для оценки десенситизации адренорецепторов при остром инфаркте миокарда [10], прогрессировании хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде [11], а также при лечении соталолом больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий [12].

В основу настоящего исследования легла гипотеза о том, что РД изменяет адренореактивность клеточных мембран, что тесно связано с реализацией отдаленной антигипертензивной и кардиопротективной эффективности данной процедуры.

Цель

Изучить функциональное состояние САС, оцениваемое по уровню бета-АРМ, в течение 2 лет после РД у больных РАГ и определить связь данного показателя

с отдаленной антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью инвазивного лечения.

Материал и методы

В исследование включены 48 пациентов, наблюдавшихся в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в рамках научной темы «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений» (госрегистрация: № АААА-А17-117052310076-7 от 23.05.2017), завершивших двухлетний этап наблюдения. Исследование выполняли в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), одобрено комитетом по биомедицинской этике. Представленная работа является подразделом исследования, зарегистрированного на сайте ClinicalTrials.gov № NCT02667912 и № NCT01499810. Перед включением каждый пациент подписал форму информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины моложе 80 лет с эссенциальной АГ; РАГ (согласно действующим национальным рекомендациям) [13].

Критерии исключения: хроническая болезнь почек IV–V стадии; диаметр ПА менее 3 мм либо распространенное поражение ПА; анафилактические реакции на рентгенконтрастные препараты в анамнезе; высокий риск развития осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний.

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трех и более в максимально переносимых дозах, в 100% случаев включавшую диуретик. Приверженность к лечению оценивали со слов пациента.

Основные параметры клинической характеристики пациентов представлены в табл. 1.

РД выполняли в рентгеноперационной НИИ кардиологии с помощью эндокардиального катетера MarinR 5F (n=7) и системы Symplicity Flex 4F (n=36) либо Spyrul (n=5).

Клинико-лабораторное обследование проводили исходно и через 2 года после оперативного лечения. Суточное мониторирование АД (СМАД) и определение бета-АРМ осуществляли также на 7-е сутки после РД. СМАД выполняли с помощью системы автоматического измерения АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Стандартное эхокардиографическое исследование осуществляли на ультразвуковой системе экспертного класса в соответствии со стандартным протоколом из парастернального и апикального доступов.

Уровень ренина определяли методом иммуноферментного анализа наборами для определения активного ренина в сыворотке и плазме IBL International; нормальными считали значения, не превышающие 31,2 пг/мл.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Мужской пол, абс. (%)	18 (37,5)
Возраст, годы (M±SD)	57,2±8,7
Продолжительность АГ, годы (M±SD)	23,2±11,3
Количество антигипертензивных препаратов (M±SD)	4,1±1,0
Прием бета-адреноблокаторов, абс. (%)	34 (70,8)
Индекс массы тела, г/м ² (M±SD)	34,6±4,8
ГЛЖ, абс. (%)	43 (89,6)
ММЛЖ, г (M±SD)	260,6±69,5
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	23 (47,9)
ИБС, абс. (%)	26 (54,2)
Инфаркт миокарда/ реваскуляризация в анамнезе, абс. (%)	12 (25)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6 (12,5)
рСКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	79,2±16,6
САД-24, мм рт. ст. (M±SD)	160,4±16,0
ДАД-24, мм рт. ст. (M±SD)	88,1±14,6

АГ – артериальная гипертензия; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление.

Образцы крови для определения уровня бета-АРМ брали утром натощак. Бета-АРМ определяли с использованием наборов реагентов БЕТА-АРМ-АГАТ. Принцип метода основан на торможении гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду. Торможение гемолиза достигается добавлением к опытной пробе бета-адреноблокатора 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида, который, связываясь с бета-адренорецепторами мембран эритроцитов, предупреждает их разрушение в гипоосмотическом буфере. За норму в исследовании были приняты рекомендованные производителем набора границы уровня бета-АРМ от 2 до 20 усл. ед. Величина бета-АРМ >20 усл. ед. указывала на уменьшение количества бета-адренорецепторов на мембране эритроцитов [9].

Таблица 2. Изменения уровня АД через 2 года после РД в группах ответивших и не ответивших на лечение

Показатель	Срок обследования	Ответившие на РД (n=34)	Не ответившие на РД (n=14)	p*
САД-24, мм рт. ст.	Исходно	162,9±14,2	154,4±18,8	>0,05
	1 нед	151,6±12,0	150,9±12,9; p=0,086	>0,05
	2 года	138,7±13,9	161,2±21,6; p=0,020	нд
ΔСАД-24, мм рт. ст.	2 года	24,2±14,2	-6,9±9,7	нд
ДАД-24, мм рт. ст.	Исходно	90,7±14,5	81,9±13,4	>0,05
	1 нед	84,7±13,0	83,9±12,2; p=0,630	>0,05
	2 года	77,3±12,8	84,4±14,6; p>0,05	>0,05
ΔДАД-24, мм рт. ст.	2 года	13,4±9,4	-2,4±7,3	0,047

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD); p – уровень статистической значимости для оценки динамики показателя внутри группы; p* – для сравнения групп ответивших и не ответивших на РД. САД-24 – среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД-24 – среднесуточное диастолическое артериальное давление; РД – ренальная денервация; нд – недостоверно.

Первичной конечной точкой оценки эффективности РД служило снижение уровня среднесуточного систолического АД (САД); в качестве вторичных конечных точек учитывали снижение диастолического АД (ДАД), регресс ГЛЖ, изменения лабораторных показателей.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10,0. Гипотезу о гауссовом распределении проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения выборки данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), а сравнение данных – с помощью t-критерия Стьюдента. В отсутствие согласия с нормальным законом распределения данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q₁; Q₃], для определения достоверности межгрупповых различий использовали критерий Манна–Уитни, для оценки динамики показателей – тест Вилкоксона. Дельту (Δ) параметра рассчитывали как разность исходного значения и значения, полученного в динамике. При анализе качественных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Оценку корреляций осуществляли с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия величин оценивали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Средние САД/ДАД через 2 года составили 145,3±19,3/79,4±13,6 мм рт. ст. соответственно, ΔСАД 15,1±19,3 мм рт. ст. и ΔДАД 8,8±11,4 мм рт. ст. Пациенты ретроспективно были разделены на группы ответивших на РД, у которых уровень среднесуточного САД через 2 года уменьшился на 10 мм рт. ст. и более (n=34; 70,8%), и не ответивших на РД, у которых АД снизилось незначительно либо увеличилось (n=14; 29,2%). Изменения АД в исследуемых группах представлены в табл. 2.

Согласно представленным в табл. 2 данным, в группе ответивших на РД наблюдалось снижение САД и ДАД в динамике наблюдения. При этом снижение АД через 1 нед

Таблица 3. Изменения ММЛЖ и уровня ренина через 2 года после РД в общей группе, группах ответивших и не ответивших на РД

Показатель	Срок обследования	Все пациенты (n=48)	Отвечившие на РД (n=34)	Не ответившие на РД (n=14)	p*
ММЛЖ, г	Исходно	244,0 [215,0; 299,0]	234,0 [202,0; 270,0]	279,0 [235,0; 259,0]	0,023
	2 года	241,5 [211,5; 269,6]	232,0 [208,0; 253,0]	293,5 [241,0; 360,0]	0,005
Δ ММЛЖ, г	2 года	5 [-16,0; 31,5]	4,5 [-14,0; 23,0]	13,0 [-18,0; 32,0]	>0,05
Ренин, пг/мл	Исходно	15,8 [10,2; 22,0]	15,8 [12,2; 22,0]	15,7 [9,8; 32,9]	>0,05
	2 года	4,9 [0,8; 33,4]	6,4 [0,9; 35,3]	4,9 [0,8; 31,5]	>0,05
Δ ренина, пг/мл	2 года	8,3 [-11,9; 13,4]	8,3 [-13,4; 13,4]	4,6 [-11,9; 12,4]	>0,05

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q₁; Q₃]. p* – для сравнения групп ответивших и не ответивших на РД; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; РД – ренальная денервация.

Таблица 4. Изменения уровня бета-АРМ (усл. ед.) после РД в общей группе, группах ответивших и не ответивших на лечение

Срок обследования	Все пациенты (n=48)	Отвечившие на РД (n=34)	Не ответившие на РД (n=14)	p*
Исходно	43,8±19,9	43,5±20,3	43,1±19,5	>0,05
1 нед	40,5±17,0; p>0,05	36,2±16,7; p=0,028	51,0±14,5; p>0,05	0,020
Δ 1 нед	3,4±19,3	8,1±17,4	-6,6±22,0	0,044
2 года	55,3±19,0; p=0,008	54,4±18,0; p=0,060	57,2±22,1; p=0,050	>0,05
Δ 2 года	-8,9±27,2	-9,3±31,0	-5,3±18,7	>0,05

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD); p – для оценки динамики показателя в группе; p* – для сравнения групп ответивших и не ответивших на лечение. РД – ренальная денервация; бета-АРМ – бета-адренореактивность мембран эритроцитов.

не служило показателем сохранения эффекта через 2 года (p>0,05). У не ответивших на РД исходно наблюдались чуть более низкие (статистически незначимые, p>0,05) уровни САД и ДАД и отрицательная динамика в отдаленном периоде со значительным повышением среднесуточного САД.

У 89,6% пациентов исходно диагностирована ГЛЖ. Изменения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оказались статистически незначимыми (табл. 3). При этом у не ответивших на РД, как исходно, так и в отдаленном периоде, ММЛЖ оказалась больше и имела наклонность к дальнейшему росту.

Результаты, отражающие уровни ренина и бета-АРМ у пациентов сформированных групп, представлены в табл. 3 и 4 соответственно. Видно, что несмотря на отчетливый тренд к снижению, динамика активности ренина как в общей группе больных, так и в группах ответивших и не ответивших на РД, оказалась статистически незначимой (p>0,05), что объясняется большой вариабельностью значений данного показателя. Межгрупповые различия также не выявлены.

В общей группе больных через 7 дней после вмешательства наблюдалась тенденция к снижению адренореактивности, а через 2 года – существенное ее повышение. При сравнении исходных и отдаленных (через 2 года) значений бета-АРМ в группах ответивших и не ответивших на РД отличий не выявлено. При этом в группе ответивших на РД наблюдается отчетливое снижение показателя через 1 нед и, напротив, нарастание его в группе не ответивших на РД. Таким образом, документировано отличие недельного уровня

бета-АРМ в зависимости от антигипертензивной эффективности оперативного лечения в отдаленном периоде.

Кроме того, выявлены корреляции между уровнем бета-АРМ через 1 нед после РД и САД через 2 года (r=0,42; p<0,05; рис. 1, А), а также обратная корреляция со степенью снижения САД и ДАД (ΔСАД и ΔАД) в отдаленные сроки (r=-0,54; p<0,05; рис. 1, Б). Это означает, что чем меньше бета-АРМ через 1 нед после вмешательства, тем больше снижение АД в отдаленные сроки можно ожидать.

Кроме того, выявлена умеренная отрицательная корреляция уровня бета-АРМ на сроке наблюдения 7 сут с ΔММЛЖ через 2 года (r=-0,36; p<0,05), что отражает зависимость регресса ГЛЖ в отдаленные сроки от бета-АРМ непосредственно после вмешательства (см. рис. 1, В).

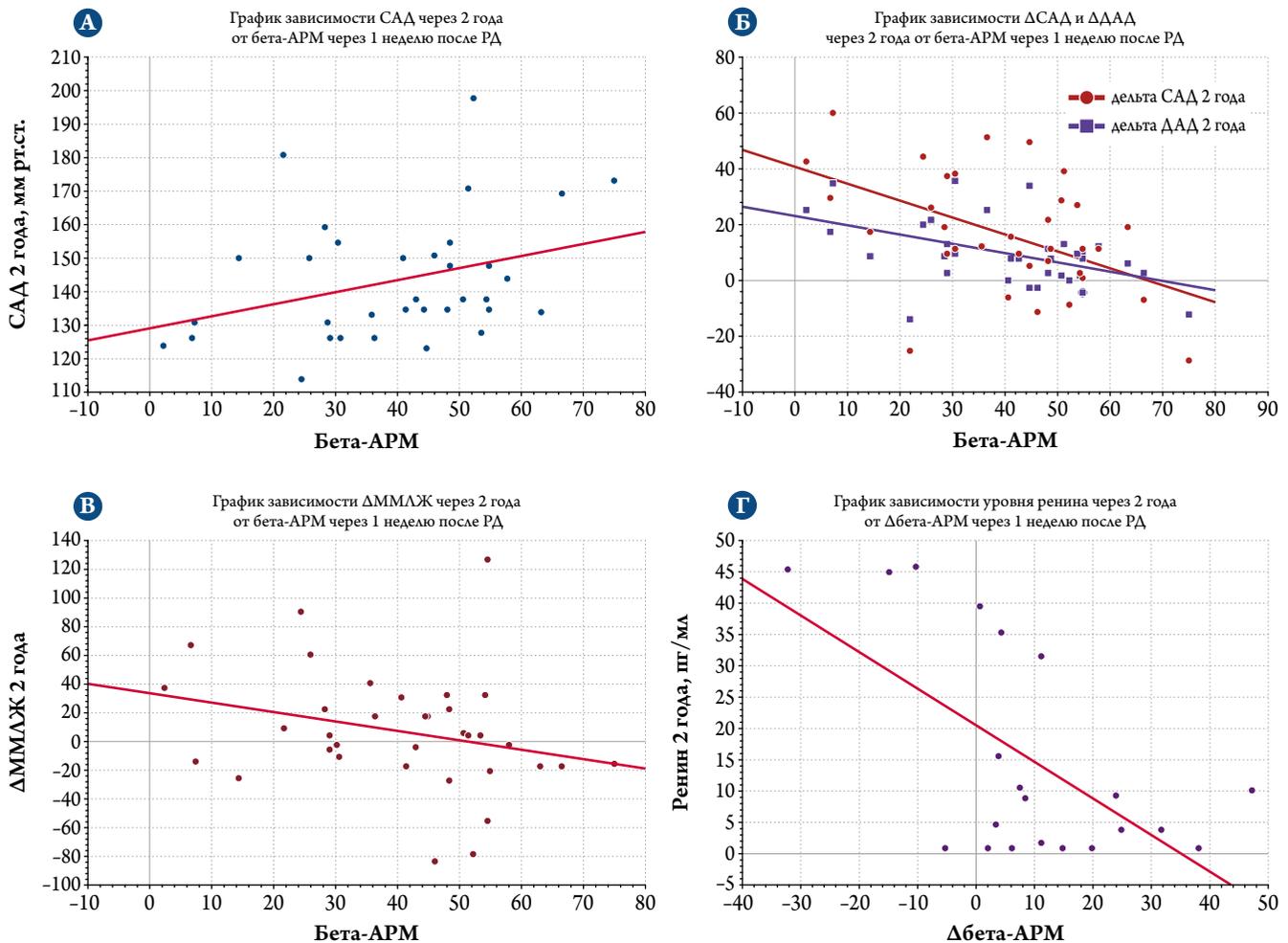
Степень снижения адренореактивности оказалась также связанной с изменениями уровня ренина через 2 года. Так, уровень Δбета-АРМ через 7 дней коррелировал с уровнем ренина через 2 года (r=-0,44; p<0,05; см. рис. 1, Г). Это значит, что чем больше снизилась адренореактивность после вмешательства, тем ниже уровень ренина в отдаленном периоде.

Обсуждение

Пациенты, страдающие РАГ, входят в группу очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и нуждаются в постоянном наблюдении и активном лечении.

То, что гиперсимпатикотония является ключевым фактором патогенеза РАГ, давно не вызывает сомнений

Рисунок 1. Корреляция уровня бета-АРМ через 7 дней после РД со среднесуточным САД (А), с динамикой среднесуточных САД и ДАД (Б), со снижением ММЛЖ (В) и с уровнем ренина (Г) через 2 года



[14]. В связи с этим метод симпатической денервации ПА представляется патофизиологически обоснованным. Тем не менее метод оказывается эффективным в отношении снижения АД не у всех пациентов, и по данным литературы, число не ответивших на радиочастотную денервацию почек, достигает 37% [15]. Таким образом, актуально выявление факторов, сопряженных с реализацией антигипертензивного эффекта вмешательства.

Как известно, антигипертензивный эффект инвазивного лечения зачастую развивается не сразу. Это связано с тем, что после ослабления симпатической стимуляции происходит постепенная нормализация работы почек, сопровождающаяся снижением активности РААС, снижением реабсорбции натрия, повышением диуреза. Прекращение задержки жидкости закономерно приводит к снижению уровня АД. При этом более быстрые механизмы ответа САС на вмешательство отследить сложнее. Мы предпринимали попытку оценки статуса САС при помощи определения содержания метанефрина и норметанефрина в суточной моче, однако не получили однозначных результатов. Помимо концентраций катехо-

ламинов, не меньшее значение имеют количество и функциональное состояние одного из важнейших звеньев САС – адренорецепторов. Поскольку под влиянием длительной усиленной стимуляции катехоаминами у пациентов с АГ происходит компенсаторная их десенситизация, уровни бета-АРМ у них возрастают. Причем, по данным литературы, у больных РАГ бета-АРМ возрастает даже в большей степени, чем у пациентов с контролируемым течением заболевания: у 100% обследуемых больных показатели адренореактивности превышали определенный авторами метода нормальный диапазон значений [9].

Антигипертензивная эффективность операции, по всей вероятности, зависит от «полноты» денервации, т.е. степени повреждения почечных нервов посредством радиочастотных воздействий. Однако зачастую быстрое постоперационное снижение АД не происходит из-за особенностей механизма терапевтического действия. Так, в нашем исследовании отсутствовала связь между снижением АД через 1 нед и сохранением антигипертензивного эффекта через 2 года после вмешательства. При этом прогнозировать отдаленные эффекты РД нам

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СНИЖАЕТ СС РИСК НА 31%¹



ФЕНОФИБРАТ
(ТРАЙКОР®), %



ТРАЙКОР® НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ТГ^{1,2}

Трайкор®, 145 мг. Международное непатентованное наименование: фенофибрат. Регистрационный номер: ЛСР-002450/08. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 145 мг. Фармакодинамика: В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает концентрацию общего холестерина на 20-25% и триглицеридов на 40-55% и повышает концентрацию ЛПВП-холестерина на 10-30%. Учитывая влияние фенофибрата на концентрацию ЛПВП-холестерина и триглицеридов, применение препарата эффективно у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипотеинемию, например, при сахарном диабете 2-го типа. Терапия фенофибратом также привела к уменьшению потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии (3,6% по сравнению с 5,2%, P=0,0003) в исследовании FIELD. Показания к применению: гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип **IIa**, **IIb**, **III**, **IV**, **V** по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипотеинемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипотеинемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). Противопоказания: повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени - класс С по шкале Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кеторофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией к арахису, арахисовому маслу, соевому лецитину или родственным продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией. С осторожностью*: у пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: фертильность. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют. Беременность. Потенциальный риск для человека не известен. Поэтому применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Период грудного вскармливания. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы*: необходимо продолжать соблюдать гипохолестеринемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор® 145 мг. Трайкор® 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Взрослые. По одной таблетке препарата Трайкор® 145 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты без нарушения функции почек. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. Пациенты с нарушениями функции печени. Пациенты с нарушениями функции почек. Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Побочное действие: признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз; повышение уровня гомоцистеина в крови. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*: специфический антитокс не известен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гемодиализ неэффективен. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения функции почек во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического воздействия на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C9, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, рекомендуется корректировать дозы этих препаратов. Особые указания*: Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность: Клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии симvastатином. Анализ подгруппы пациентов с дислипидемией (уровень триглицеридов (ТГ) ≥ 2.3 ммоль/л и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ≤ 0.88 ммоль/л), продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31% в группе комбинации фенофибрата с симvastатином по сравнению с группой монотерапии симvastатином. Функция печени: рекомендуется контролировать активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночного» трансаминаза, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор®. Панкреатит: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор®. Мышцы: при приеме препарата Трайкор® и других лекарственных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипонатриемии и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, мишшечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор® 145 мг необходимо прекратить. Почечная функция: в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50% выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина на первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Трайкор® 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения). Условия отпуска*: отпускают по рецепту.* Полная информация представлена в инструкции по применению. СИП от 08.10.2020 г. на основании ИМП от 24.09.2020 г.

ОХ — общий холестерин, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды, СС — сердечно-сосудистый.
1. Keating G. M., Croom K. F., Fenofibrate. A Review of Its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus. Drugs 2007; 67 (1): 121–153. 2. Fehrer M. D., Cadek M., Faxon J., Cox A., Packard C. J. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate. Diabetes Metab Res Rev. 1999; 15: 395–9.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: (495) 258-4280, факс: (4 95) 258-42-81, www.ru.abbott



RUS163068-2 (v.01)

позволяет ответ САС, возникающий уже в течение 7 дней после операции и отражающийся в снижении бета-АРМ.

Ранее было показано, что снижение адренореактивности через 7 дней после вмешательства служит предиктором снижения АД через 6 мес после РД [8]. В настоящем исследовании мы видим корреляции уровня бета-АРМ через 1 нед не только со степенью снижения САД и ДАД через 2 года, но и со снижением ММЛЖ и уровня ренина в отдаленном периоде. Последние два показателя, по всей вероятности, взаимосвязаны. Ранее результаты собственных исследований выявили корреляции динамики уровня ренина и ММЛЖ у пациентов после РД [16]. Торможение эфферентной стимуляции бета-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почки, вызванное денервацией почечных нервов, приводит к снижению выделения ренина. Процесс формирования ГЛЖ в свою очередь является мультифакторным, и помимо нагрузки давлением, ассоциирован с повышением активности САС и РААС [17].

Таким образом, проведя ретроспективное сравнение динамики бета-АРМ у ответивших и не ответивших на РД, мы установили, что большее снижение адренореактивности в ближайший после оперативного вмешательства период ассоциируется с более выраженным антигипертензивным и кардиопротективным эффектами через 2 года после процедуры. Такое снижение бета-АРМ может быть индикатором симпатолитического эффекта РД и свидетельствовать об ее эффективности. В этом контексте можно также предположить, что причиной слабого антигипертензивного эффекта или даже его отсутствия служит недостаточная «полнота» денервации. Однако для подтверждения этих предположений необходимы дополнительные исследования.

Вместе с тем снижения бета-АРМ в отдаленном периоде не происходит. Наоборот, отмечается рост данного показателя, причем уже независимо от уровня АД. Вследствие того что РД блокирует региональную симпатическую систему почек, реакция центрального отдела может быть 2 типов: блокада эфферентной стимуляции функции почек должна вызывать компенсаторное повышение центральной активности для поддержания этой функции, блокада афферентной стимуляции – снижение центральной активности (уменьшение раздражающего воздействия). Результирующий эффект определяется соотношением данных реакций. Кроме того, снижение АД

активирует барорефлекс, который дополнительно стимулирует центральный отдел симпатической части вегетативной нервной системы. Вероятно, снижение АД в отдаленном периоде происходит уже благодаря другим механизмам, на что указывает связь отдаленной динамики бета-АРМ и ренина; это требует, однако, дальнейшего изучения.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании отсутствовали различия как исходных показателей, так и динамики уровня бета-АРМ у пациентов в зависимости от приема ими бета-адреноблокаторов. Это объясняется, вероятно, стабильностью терапии на всем протяжении наблюдения. Однако наше исследование ограничено тем, что оценка приверженности к антигипертензивной терапии проводилась со слов пациента.

Заключение

Снижение уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов через 7 дней после ренальной денервации свидетельствует об эффективности вмешательства и сопоставимо с выраженностью антигипертензивного и кардиопротективного эффектов через 2 года после его проведения.

В отдаленном периоде происходит увеличение бета-адренореактивности мембран эритроцитов как в группе не ответивших, так и в группе ответивших на ренальную денервацию, коррелирующее со снижением уровня ренина.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам НИИ кардиологии Томского НИМЦ: Рябовой Т.Р., ст.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики; Гусаковой А.М., н.с. клинико-диагностической лаборатории; Баеву А.Е., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Госзадания НИИ Кардиологии Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, Kandzari DE, Tsioufis KP, Townsend RR et al. Renal Denervation for Treating Hypertension: current scientific and clinical evidence. JACC: Cardiovascular Interventions. 2019;12(12):1095–105. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.02.050
2. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaja A.Yu., Pekarsky S.E. Changes in ambulatory blood pressure monitoring data after renal de-

nervation: 12-month follow-up. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2015;30(3):41–4. [Russian: Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е. Изменения показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения. Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск). 2015;30(3):41-4]

3. Savelyeva N.Yu., Zherzhova A.Yu., Mikova E.V., Gapon L.I., Kolunin G.V., Krinochkin D.V. Radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension: 3 years of observation experience. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):65–9. [Russian: Савельева Н.Ю., Жержова А.Ю., Микова Е.В., Гапон Л.И., Колунин Г.В., Крinoчкин Д.В. Радиочастотная денервация почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертензией: трехлетний опыт наблюдения. Системные гипертензии. 2019;16(4):65-9]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190596
4. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S. et al. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2019;34(4):118–27. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С. и др. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский Медицинский Журнал (г. Томск). 2019;34(4):118-27]. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127
5. Frolova E.V., Vachev A.N., Morkovskikh N.V., Korytsev V.K. Selection of Patients with Resistant Arterial Hypertension for the Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation. *Kardiologiya*. 2019;59(4):21–5. [Russian: Фролова Е.В., Вачев А.Н., Морковских Н.В., Корытцев В.К. Отбор больных с резистентной артериальной гипертензией на процедуру внутрисосудистой ренальной симпатической денервации. Кардиология. 2019;59(4):21-5]. DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10234
6. Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Khomenko E.A., Romanova M.P., Mamchur I.N., Trishkina N.N. Selection of patients with resistant arterial hypertension for renal denervation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):80–8. [Russian: Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Романова М.П., Мамчур И.Н., Тришкина Н.Н. Отбор больных резистентной артериальной гипертензией для выполнения ренальной денервации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):80-8]. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-80-88
7. Ripp T.M., Rebrova T.Yu., Mordovin V.F., Afanasiev S.A., Pekarskiy S.E., Semke G.V. et al. Criteria for selecting patients with resistant hypertension for a renal sympathetic denervation. *Therapeutic Archive*. 2016;88(8):14–8. [Russian: Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В. и др. Критерии отбора пациентов с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. Терапевтический архив. 2016;88(8):14–8]. DOI: 10.17116/terarkh20168814-18
8. Rebrova T.Yu., Ripp T.M., Afanasiev S.A., Mordovin V.F., Muslimova E.F. Possibility of evaluating the effectiveness of renal artery sympathetic denervation in resistant hypertension early after radiofrequency ablation. *Therapeutic Archive*. 2016;88(8):10–3. [Russian: Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А., Мордовин В.Ф., Муслимова Е.Ф. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции. Терапевтический архив. 2016;88(8):10-3]. DOI: 10.17116/terarkh20168810-13
9. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. Adrenoreactivity and cardiovascular system. -M.: Medicine;2003. - 160 p. [Russian: Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Аддренореактивность и сердечно-сосудистая система. -М: Медицина, 2003. - 160с]. ISBN 978-5-225-04337-7
10. Vorobyova D.A., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Ryabov V.V. Comparative analysis of adrenergic reactivity of erythrocytes in patients with myocardial infarction depending on the severity of coronary obstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):37–43. [Russian: Воробьева Д.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Рябов В.В. Сравнительный анализ аддренореактивности эритроцитов у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от выраженности коронарной обструкции. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):37-43]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3735
11. Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Rebrova T.Yu. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):20–5. [Russian: Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-аддренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):20-5]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407
12. Borisova E.V., Afanasyev S.A., Rebrova T.Yu., Kisteneva I.V., Batalov R.E., Popov S.V. A change in adrenal responsiveness in sotalol-treated patients with paroxysmal atrial fibrillation depending on autonomic nervous system tone. *Therapeutic Archive*. 2016;88(1):35–9. [Russian: Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кистенева И.В., Баталов Р.Е., Попов С.В. Изменение аддренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы. Терапевтический архив. 2016;88(1):35-9]. DOI: 10.17116/terarkh201688135-39
13. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
14. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Derkacz A. Resistant Hypertension. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016;25(1):173–83. DOI: 10.17219/acem/58998
15. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *The Lancet*. 2017;390(10108):2160–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X
16. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A. et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension*. 2019;25(4):423–32. [Russian: Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):423-32]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432
17. Barsukov A.V., Glukhovskoy D.V., Talantseva M.S., Bagaeva Z.V., Pronina E.V., Zobnina M.P. et al. Left ventricular hypertrophy and renin-angiotensin-aldosterone system: AT1-receptor blockers are in the focus. *Systemic Hypertension*. 2013;10(1):88–96. [Russian: Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Таланцева М.С., Багаева З.В., Пронина Е.В., Зобнина М.П. и др. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы AT₁-ангиотензиновых рецепторов. Системные гипертензии. 2013;10(1):88-96]. DOI: 10.26442/SG28961

Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Темникова Т.Б., Мамчур С.Е., Барбараш О.Л.

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

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ДАННЫЕ КУЗБАССКОГО РЕГИСТРА)

<i>Цель</i>	Изучение соответствия практики ведения, отбора и маршрутизации пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), отобранных для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), существующим клиническим рекомендациям, а также качества последующего амбулаторного наблюдения и лечения на основе ретроспективного анализа клинико-анамнестических данных Кузбасского регистра пациентов с ИКД.
<i>Материал и методы</i>	Исследование проведено на основе «Регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором», включающего последовательные данные 286 пациентов, госпитализированных в Кузбасский кардиологический центр с 2015 по 2019 г. Ретроспективно проведен анализ социальных, клинико-анамнестических характеристик, показаний для ИКД и сопутствующей медикаментозной терапии. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica 10.0» (Statsoft, США).
<i>Результаты</i>	Медиана возраста пациентов составила 59 (53; 66) лет, 239 (83,6%) мужчин, работающих – 29 (10,1%). С целью первичной профилактики ВСС ИКД установлен 182 (63,6%) пациентам, для вторичной профилактики – 104 (36,4%). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 208 (72,7%), из них 145 (67,9%) пациентам была проведена реваскуляризация миокарда. Некоронарогенные заболевания выявлены у 78 (27,3%) пациентов, из них у большинства был установлен диагноз дилатационной кардиомиопатии. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имела у всех больных, у половины пациентов – IIА стадия. Медиана фракции выброса левого желудочка по результатам эхокардиографии по Симпсону составила 30 (25; 36,5)%. У 151 (52,8%) пациента выявлялся коморбидный фон. Трехкомпонентную нейрогуморальную блокаду для лечения ХСН получали 128 (44,8%) пациентов, при этом ни одному из них не проводилась титрация доз до целевых. Антиаритмические препараты получали 150 (52,4%) пациентов.
<i>Заключение</i>	По данным Кузбасского регистра ИКД, основную когорту пациентов составляют мужчины пенсионного возраста с ИБС и ХСН. До имплантации ИКД более половины из них не получают оптимальную медикаментозную терапию и не все – полноценную реваскуляризацию миокарда. Создание и анализ регистров пациентов с ИКД – действенный метод, который позволит выявить существующие проблемы по ведению пациентов перед ИКД, оптимизировать их последующее наблюдение и лечение.
<i>Ключевые слова</i>	Профилактика внезапной сердечной смерти, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, регистр пациентов
<i>Для цитирования</i>	Lebedeva N.B., Talibullin I.V., Temnikova T.B., Mamchur S.E., Barbarash O.L. Clinical and anamnestic characteristics of patients with an implanted cardioverter-defibrillator in real clinical practice (data from the Kuzbass register). <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(8):40–47. [Russian: Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Темникова Т.Б., Мамчур С.Е., Барбараш О.Л. Клинико-анамнестические характеристики пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором в реальной клинической практике (данные Кузбасского регистра). <i>Кардиология</i> . 2021;61(8):40–47].
<i>Автор для переписки</i>	Лебедева Наталия Борисовна. E-mail: lebenb@mail.ru

Проблема профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) весьма актуальна в современной кардиологии [1, 2]. Учитывая тот факт, что основным механизмом ВСС являются желудочковые нарушения ритма (ЖНР), требующие проведения немедленной дефибрилляции, а в стационаре развиваются только 5% внезапных смертей, основной метод предотвращения ВСС – это ее профилактика, которая может быть первичной у пациентов с высоким риском ВСС

или вторичной – у пациентов, переживших эпизод гемодинамически значимой желудочковой аритмии [3]. Так, данные 34-летнего наблюдения за пациентами после острого инфаркта миокарда (ИМ) свидетельствуют об отсутствии снижения в динамике случаев догоспитальной ВСС за указанный период времени, на основе чего исследователи делают вывод о необходимости усиления мероприятий, направленных на профилактику ВСС [4].

Исходя из этого вытекают основные пути снижения частоты ВСС – это поиск высокоспецифичных и высокочувствительных предикторов ВСС и факторов, повышающих ее риск, с разработкой методов их коррекции, а также мероприятия по специфической профилактике ВСС. На сегодняшний день отсутствуют безопасные антиаритмические препараты и «золотым стандартом» как первичной, так и вторичной, профилактики ВСС является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [5]. Этот метод постоянно развивается как в части совершенствования самих устройств, что в основном направлено на снижение количества неадекватных шоков и продление срока службы батареи, разработке подкожных ИКД, так и при последующем наблюдении за пациентами с активным внедрением систем удаленного наблюдения и телемедицинских технологий [5–8].

Вместе с тем в реальной клинической практике существует множество проблем, связанных с применением ИКД, начиная от стоимости устройства при ограниченных возможностях финансирования по системе обязательного медицинского страхования (ОМС), низкой его доступностью в разных субъектах Российской Федерации, сложностями в формировании потока пациентов на этот высокотехнологичный вид медицинской помощи и заканчивая отсутствием четких стандартов ведения пациентов на амбулаторном этапе и ресурсов для развития рабочей системы удаленного мониторинга ИКД у каждого пациента [9–11].

Кроме того, известно, что имеются существенные различия между данными рандомизированных клинических исследований, согласно которым определяются показания для того или иного метода лечения, и результатами их применения в реальной клинической практике [9, 11].

Одним из путей повышения эффективности применения ИКД в реальной клинической практике является создание регистров пациентов, которым имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы. Ведение и анализ такого регистра позволяет оценить исходные демографические и анамнестические данные пациентов, отобранных для имплантации ИКД, соответствие показаний, по которым проводится имплантация ИКД, существующим клиническим рекомендациям, востребованность ИКД-терапии, динамику клинического состояния пациентов, безопасность, а также качество последующего амбулаторного наблюдения и лечения. Таким образом, ведение таких регистров позволит сформировать достаточный объем информации о лечении и состоянии пациентов с ИКД, анализ которой позволит сделать этот метод профилактики ВСС доступным именно для той категории пациентов, где эффект от ИКД-терапии будет максимальным.

В Кемеровской области (Кузбассе) для оценки существующих особенностей применения ИКД и ее соответствия клиническим рекомендациям был сформирован регистр пациентов с имплантированным ИКД. Целью настоящего исследования явилось изучение соответствия практики ве-

дения, отбора и маршрутизации пациентов с высоким риском ВСС, отобранных для имплантации ИКД, существующим клиническим рекомендациям, а также изучение качества последующего амбулаторного наблюдения и лечения на основе ретроспективного анализа клинико-анамнестических данных Кузбасского регистра пациентов с ИКД.

Материал и методы

Исследование проведено на основе данных 286 пациентов, госпитализированных в Кузбасский кардиологический центр (ККЦ) для имплантации ИКД с 2015 по 2019 г. и последовательно внесенных в «Регистр пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором». Следует отметить, что в Кемеровской области имплантация ИКД проводится только на клинической базе ККЦ.

Регистр представляет собой базу данных на основе запатентованного программного обеспечения, предназначенную для внесения информации о пациентах с ИКД с формированием отчетных форм. Программа позволяет регистрировать данные пациентов: анамнез заболевания, медикаментозное лечение, результаты клинических, лабораторных исследований, различных шкал и тестов пациента, особенности амбулаторного наблюдения, данные с программатора ИКД, а также фиксировать развившиеся сердечно-сосудистые события [12]. Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации, при поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное Локальным этическим комитетом. При ведении регистра соблюдались все требования Федерального закона от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных», во время анализа все данные пациентов маркировались и использовались в деперсонализированном виде.

В настоящей работе представлены результаты ретроспективной части регистра, включая анализ социальных, клинико-анамнестических характеристик, показаний, по которым был установлен ИКД, и сопутствующей медикаментозной терапии.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica 10.0» (Statsoft, США). Нормальность распределения количественных данных оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин при распределении, отличном от нормального, использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 10, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов в Кемеровской области проводится с 2007 г. С 2013 г. ежегодно осуществляется более 40 имплантаций в год. С 2015 по 2019 г. в Кузбассе ИКД были имплантированы 286 пациентам, что с учетом данных Росстата о численности населения Кемеровской области в среднем составляет 2,1 на 100 тыс. населения области, из них доля жителей г. Кемерово составила в среднем 67% (от 56,5% в 2015 г. до 78,3% в 2018 г.). Как видно из таблицы 1, принципиальных изменений в численности населения Кузбасса за период наблюдения не происходило, а количество имплантаций ИКД в 2019 г. возросло в два раза.

Большинство пациентов – 245 (85,6%) были направлены на имплантацию ИКД из других отделений ККЦ, где находились на лечении по поводу основного диагноза. Основные клинико-анамнестические данные пациентов регистра представлены в таблице 2. Медиана возраста пациентов составила 59 (53; 66) лет (минимальный возраст – 19 лет, максимальный – 83 года). Подавляющее большинство пациентов были мужского пола. По социальному положению преобладали неработающие пациенты, работали на момент имплантации ИКД 10,1%.

Основным заболеванием – субстратом высокого риска ВСС явилась ИБС, при этом ранее более половины пациентов перенесли ИМ, 71 (24,8%) – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием, 38 (13,3%) – коронарное шунтирование и 13 (4,5%) – оба вида вмешательства. Таким образом, реваскуляризация миокарда в анамнезе была выполнена 122 (42,6%) пациентам. Коронарография до имплантации ИКД была проведена 174 (60,8%) пациентам, у 87 из них были выявлены значимые (более 50%) стенозы коронарных артерий и 23 проведено ЧКВ перед имплантацией ИКД. Следовательно, 64 пациентам с наличием стенозирующего поражения коронарного русла не была проведена реваскуляризация миокарда до имплантации ИКД. В общей сложности реваскуляризация миокарда была проведена 145 (67,9%) пациентам с ИБС. Основными причинами, по которым не проводилась реваскуляризация, явились отсутствие клиники стенокардии или дистальное поражение коронарного русла.

Некоронарогенные заболевания миокарда послужили причиной высокого риска ВСС у 78 (27,3%) пациентов,

из них у большинства – 61 (21,3%) был установлен диагноз дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). К редко встречающимся нозологиям относились гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – 2 (0,7%), приобретенные пороки сердца – 11 (3,8%) и аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) – 4 (1,4%) случая.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была диагностирована у всех больных, у половины пациентов – ПА, в 34,6% случаев – ИБ стадии, преобладали пациенты с II функциональным классом (ФК) по NYHA. Пациент с III стадией ХСН находился в листе ожидания ортотопической трансплантации сердца.

У подавляющего большинства пациентов фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была менее 40% (рис. 1). Медиана ФВ ЛЖ по результатам эхокардиографии по Симпсону составила 30 (25; 36,5) %, минимальная ФВ ЛЖ – 19,1%, максимальная ФВ ЛЖ – 60,2%.

У большинства пациентов присутствовала артериальная гипертензия (АГ), у трети – признаки периферического атеросклероза с поражением брахиоцефальных или артерий нижних конечностей. В целом у 151 (52,8%) пациента выявлялся коморбидный фон: хроническая болезнь почек (ХБП) II–III ст., сахарный диабет (СД) 2 типа и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (табл. 2).

Для определения показаний к ИКД использовались Европейские (2015 г.) и Всероссийские (2017 г.) рекомендации по профилактике ВСС, согласно которым основным показанием для первичной профилактики ВСС явля-

Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка

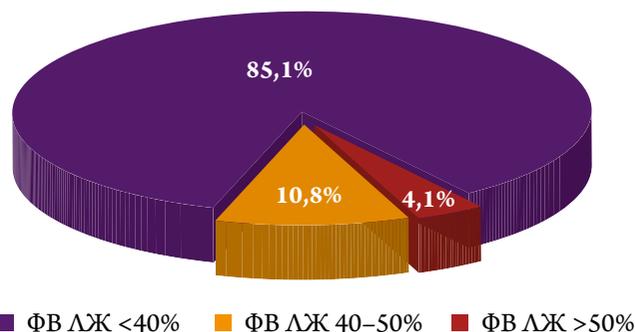


Таблица 1. Данные о количестве имплантаций кардиовертеров-дефибрилляторов по годам

Год	Количество ИКД	Численность населения Кузбасса	ИКД/100 тыс.	Численность населения г. Кемерово	ИКД/100 тыс.
2015	46	2724990	1,7	549159	4,7
2016	48	2717627	1,8	556920	5,9
2017	46	2688120	1,7	558973	6,1
2018	46	2695028	1,7	558662	6,4
2019	100	2673796	3,7	556382	10,4

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

Таблица 2. Основные клинико-anamnestические данные пациентов, включенных в регистр

Показатель	Общая группа, n=286
Возраст (Me, (Q25; Q75)), лет	59 (53; 66)
Мужчины, n (%)	239 (83,6)
Первичная профилактика, n (%)	182 (63,6)
Вторичная профилактика, n (%)	104 (36,4)
Работающие, n (%)	29 (10,1)
ИБС, n (%)	208 (72,7)
ПИКС, n (%)	171 (59,9)
Некоронарогенные заболевания, n (%)	78 (27,3)
Внекоронарный атеросклероз, n (%)	89 (31,1)
АГ, n (%)	219 (76,6)
СД 2 типа, n (%)	38 (13,3)
ХБП II–III ст., n (%)	89 (31,1)
ХОБЛ, n (%)	24 (8,4)
ХИГМ, n (%)	69 (24,1)
ФВ ЛЖ [Me, (Q25; Q75)], %	30 (25; 36,5)
ФП, все формы, n (%)	119 (41,6)
ХСН I, n (%)	41 (14,3)
ХСН IIA, n (%)	146 (51,0)
ХСН IIB, n (%)	98 (34,3)
ХСН III, n (%)	1 (0,3)
NYHA I, n (%)	4 (1,4)
NYHA II, n (%)	176 (61,5)
NYHA III, n (%)	83 (29,0)
NYHA IV, n (%)	23 (8,1)

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ется снижение ФВ ЛЖ менее 35%, ФК СН по NYHA II–III ишемической и неишемической этиологии, а для вторичной – наличие гемодинамически значимого эпизода ЖНР [13, 14]. Согласно данным регистра кардиовертер-дефибрилятор чаще имплантировался с целью первичной профилактики ВСС (табл. 2). Устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) или случаи фибрилляции желудочков (ФЖ) имели место у 104 (36,4%) пациентов, которые составили группу вторичной профилактики, из них у 64 (61,5%) регистрировалась ФЖ, а у 40 (38,5%) – устойчивая ЖТ. Все пациенты группы вторичной профилактики на момент регистрации гемодинамически значимых ЖНР находились в стационаре ККЦ.

По результатам суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ-ЭКГ) до имплантации ИКД у 251 (87,8%) пациента регистрировались ЖНР различных градаций, в 178 (62,2%) случаев – пароксизмы неустойчивой ЖТ, которые значимо чаще регистрировались в группе первичной профилактики (табл. 3). В группе вторичной профилактики, помимо эпизода устойчивой ЖТ/ФЖ, у пациентов анализировались данные последующего СМ-ЭКГ, которые и приведены в таблице.

При сравнительном анализе частоты регистрации ЖНР в зависимости от ФК СН при отсутствии различий в общей частоте регистрации ЖНР, ожидаемо было выявлено, что пароксизмы ЖТ чаще регистрировались в группах с более высоким ФК ХСН (табл. 4).

Различные формы фибрилляции предсердий (ФП) регистрировались у 119 (41,6%) пациентов, из них у 65 (54,6%) регистрировалась постоянная форма, у 27 (22,7%) – персистирующая и у 27 (22,7%) – пароксизмальная ФП. Другие

Таблица 3. Сравнительная характеристика частоты регистрации различных желудочковых нарушений ритма в группах первичной и вторичной профилактики по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы

Показатель	Группа первичной профилактики, n=182	Группа вторичной профилактики, n=104	P
ЖНР 1–2 градации по Лауну, n (%)	16 (8,7)	11 (10,5)	0,364
ЖНР 3 градации по Лауну, n (%)	32 (17,5)	18 (17,3)	0,950
ЖНР 4 градации по Лауну, n (%)	129 (70,9)	49 (47,1)	0,001
ЖНР 5 градации по Лауну, n (%)	4 (2,1)	1 (0,9)	0,441

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

Таблица 4. Сравнительная характеристика частоты регистрации различных желудочковых нарушений ритма в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности

Показатель	NYHA I n=4 (100%)	NYHA II n=176 (100%)	NYHA III n=83 (100%)	NYHA IV n=23 (100%)	P
ЖНР, всего, n, (%)	3 (75,0)	158 (89,8)	68 (81,9)	21 (91,3)	p=0,258
ЖНР 1–2 градации, n, (%)	1 (25,0)	14 (7,9)	2 (2,7)	–	p _{I-III} = 0,016 p _{I-II} = 0,025
ЖНР 3 градации, n, (%)	–	39 (22,2)	11 (13,2)	–	p _{II-III} = 0,091
ЖНР 4–5 градации, n, (%)	2 (50,0)	105 (59,6)	55 (66,3)	21 (91,3)	p _{I-IV} = 0,032 p _{II-IV} = 0,004

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

виды наджелудочковых нарушений ритма регистрировались редко – у 9 (3,1%) пациентов.

Однокамерные ИКД были установлены 113 (39,5%) пациентам, двухкамерные – 151 (52,8%), и еще 22 (7,7%) пациентам согласно выявленным показаниям были имплантированы устройства для кардиоресинхронизирующей терапии с функцией ИКД.

Анализ медикаментозной терапии до имплантации ИКД показал, что 210 (73,4%) больных получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину), 259 (90,6%) – β-адреноблокаторы (БАБ), 167 (58,4%) – антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (табл. 5).

Трехкомпонентную нейрогуморальную блокаду получали всего 128 (44,8%) пациентов, при этом ни одному из пациентов не проводились попытки титрации до целевых доз (табл. 6).

Таблица 5. Частота назначения медикаментозной терапии до имплантации кардиовертера-дефибриллятора

Препарат	Общая группа, n=286
иАПФ, n (%)	164 (57,3)
АРА, n (%)	41 (14,3)
АРНИ, n (%)	5 (1,7)
БАБ, n (%)	259 (90,6)
Статины, n (%)	209 (73,1)
АМКР, n (%)	167 (58,4)
Диуретики, n (%)	184 (64,3)
Дигоксин, n (%)	12 (4,2)
Амиодарон, n (%)	144 (50,3)
Соталол, n (%)	6 (2,1)
Дезагреганты, n (%)	145 (50,6)
ОАК, n (%)	117 (40,9)
АК, n (%)	41 (14,3)

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы; БАБ – β-адреноблокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ОАК – оральные антикоагулянты; АК – антагонисты кальция.

Таблица 6. Соответствие доз препаратов назначенной терапии рекомендованным

Препарат	Получают минимальную дозу	Получают рекомендованную дозу
иАПФ, n (%)	132 (80,4)	5 (3,0)
АРА, n (%)	31 (75,6)	2 (4,9)
АРНИ, n (%)	0	5 (100)
БАБ, n (%)	44 (16,9)	29 (18,9)
Статины, n (%)	28 (13,4)	18 (8,6)

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ – β-адреноблокаторы.

Диуретики, статины и антитромботическая терапия были назначены большинству пациентов, дигоксин назначался редко. Антиаритмические препараты получали 150 (52,4%) пациентов, преимущественно амиодарон, также в ряде случаев, несмотря на наличие СН, был назначен соталол.

Все пациенты выписаны на амбулаторный этап с рекомендациями наблюдения у кардиолога, плановой проверки ИКД у хирурга-аритмолога консультативной поликлиники через 3 месяца, далее не реже 1 раза в 6–12 месяцев или «по требованию» в случае срабатывания ИКД с нанесением шока. Система удаленного мониторинга (УМ) и удаленной телеметрии (УТ) ни у кого из пациентов не использовалась.

Обсуждение

Официальных статистических данных по ВСС в РФ нет. Если опираться на расчетные данные, то ежегодно в нашей стране внезапно от сердечных причин умирают 200–250 тыс. человек. По результатам исследования РЕЗОНАНС, частота ВСС составляет 228 случаев на 100 тыс. населения в год, из них на долю мужчин приходится 156 случаев [15]. Для сравнения: в США, где в целом сердечно-сосудистая смертность значительно ниже, чем в РФ, показатель ВСС также составляет около 200 на 100 тыс. населения [16]. Наиболее вероятно, что истинное количество случаев ВСС в РФ значительно больше. Вместе с тем, даже исходя из имеющихся данных, реальная потребность в ИКД, как основном методе профилактики ВСС, значительно превышает количество фактически выполненных имплантаций. Проблема ВСС – это общемировая проблема.

По уровню обеспеченности регионов методами интервенционной аритмологии Россия находится на одном из последних мест в Европе [17]. В РФ в 2011 г. 62 клиники проводили имплантации ИКД, к 2013 г. этот показатель возрос до 66. Соответственно, в целом по РФ отмечается устойчивый рост количества установленных ИКД с 0,88 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 1,34 на 100 тыс. населения в 2013 г. при числе клиник 0,05 на 100 тыс. населения [17]. По данным 2013 г., самый высокий показатель имплантаций ИКД отмечался в Сибирском федеральном округе (ФО) – 3,12 на 100 тыс. населения при более низком, чем в среднем по РФ, числе клиник – 0,03 на 100 тыс. населения [17]. В Кемеровской области в 2013 г. показатель имплантаций ИКД составил 1,7 на 100 тыс. населения при числе клиник 0,04 на 100 тыс. населения, что выше, чем по РФ в этом же году. Вместе с тем в Кузбассе в 2019 г. отмечается значительный рост количества имплантаций – с 1,7 до 3,4 на 100 тыс. населения, которые по-прежнему не покрывают существующую потребность. Следует отметить, что даже в тех странах, где имплантация ИКД получила наибольшее распространение, обеспечивается не более 60% от реальной потребности в таковых [17]. Основной причиной ограничения применения

ИКД является высокая стоимость устройств, недостаточное количество высокоспециализированных клиник и специалистов, осуществляющих данный вид помощи. Свой вклад вносит отсутствие знаний о критериях отбора пациентов с высоким риском ВСС у врачей первичного звена, а также отсутствие эффективных утвержденных схем маршрутизации таких пациентов [15].

Согласно данным настоящего регистра имплантация ИКД производится преимущественно мужчинам старше 60 лет с ХСН с низкой ФВ ЛЖ вследствие ИБС с коморбидным фоном, из которых более половины перенесли ИМ и получили коронарную реваскуляризацию. Вместе с тем, по результатам одного из исследований, распространенность СН с низкой ФВ ЛЖ выше среди женщин [17]. Полученные данные отражают особенности отбора и маршрутизации пациентов на имплантацию ИКД. Так, основной поток пациентов, направленных на данный вид высокотехнологичной помощи – 85,6% пациентов, был сформирован непосредственно в стационаре, а доля вклада амбулаторного звена оказалась существенно меньше. Повышение информированности врачей о данном виде профилактики ВСС, создание центров ХСН, внедрение нормативно утвержденных алгоритмов отбора пациентов на амбулаторном этапе позволят увеличить доступность ИКД для других категорий населения.

Необходимость проведения КАГ для решения вопроса о возможности реваскуляризации миокарда у пациентов с низкой ФВ ЛЖ регламентируют рекомендации по лечению стабильной ИБС, и по данным регистра это условие в Кемеровской области выполняется [17]. Среди тех пациентов, которым КАГ проведена незадолго до имплантации ИКД, у половины выявлены значимые стенозы коронарных артерий, однако реваскуляризацию смогли выполнить только 25,6% из них, ее невыполнение было в основном связано с отсутствием показаний или по техническим причинам.

Известно, что 90% пациентов с ИКД в мире принадлежит к группе первичной профилактики ВСС [18]. Данные настоящего регистра отражают существующую мировую тенденцию. Учитывая, что стратификация риска первичной ВСС основана на величине ФВ ЛЖ, основную группу пациентов с ИКД составляют пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ. В этой когорте крайне важно для обеспечения наилучшей выживаемости проведение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). Выполнение этого условия необходимо до решения вопроса об имплантации ИКД независимо от причины СН, что подчеркивают все существующие рекомендации. Так, рекомендации ESC, ACC/AHA/HRS и РКО определяют класс показаний к ИКД уровня IA при ХСН NYHA класса II–III с ИБС, ФВ ЛЖ <35% после, как минимум, 3-месячной ОМТ СН и не раньше, чем через 40 дней после ИМ при условии ожидаемой продолжительности жизни более года [13, 14, 19]. Как показывает анализ настоящего регистра, следование принципам ОМТ – острая проблема

реальной клинической практики. Учитывая, что все пациенты имели диагноз СН, в основном с низкой ФВ ЛЖ и ФК II и выше, согласно существующим рекомендациям они должны получать 3-компонентную нейрогуморальную блокаду ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), БАБ и АМКР. При этом доза блокаторов РААС и БАБ должна титроваться до максимально переносимой или до достижения целевых показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений [20, 21]. Полученные данные реальной клинической практики говорят о том, что это условие не выполняется практически ни у кого из пациентов. Этот факт является очень важным как с позиции осмысления правильности отбора пациентов на имплантацию ИКД, так и с позиций необходимости направления усилий на улучшение ведения пациентов с ХСН на амбулаторном этапе. Кроме того, с учетом данных СМ-ЭКГ, частота выявления ЖНР высоких градаций и ФП, которые требуют активной антиаритмической терапии, направленной в том числе и на снижение количества ИКД-шоков, превышает реальное назначение антиаритмических препаратов согласно полученным данным.

Еще одна проблема, выявленная по результатам анализа регистра – это низкая выявляемость неишемических причин ВСС при отборе пациентов. Случаи имплантации ИКД при АДПЖ, которые составляют основную группу высокого риска ВСС неишемической этиологии, в Кузбассе единичны. Вместе с тем распространенность этих заболеваний существенно выше. Так, для ГКМП это 1:200–500, а при использовании таких современных методов диагностики, как МРТ, КТ и генетическое тестирование – 1:167 [22–24]. Частота встречаемости АДПЖ составляет от 1:5000 до 6:10000 [25, 26]. Следовательно, с учетом того, что эти нозологии длительное время протекают бессимптомно, страдает выявляемость этих состояний, и, вероятно, такие пациенты своевременно не направляются на ИКД-терапию. Так, например, ВСС при АДПЖ примерно в 3–10% случаев возникает у лиц в возрасте до 65 лет, и она может стать первым и единственным проявлением этого заболевания [26].

Наблюдение пациента с ИКД на амбулаторном этапе в настоящее время предполагает динамические осмотры кардиологом с эхокардиографическим и электрокардиографическим контролем, усилиями по сохранению комплаентности к медикаментозному лечению основного заболевания, специализированный плановый контроль ИКД программатором, который выполняет хирург-аритмолог [7, 14]. Кроме того, необоснованные ИКД-шоки, которые, по данным литературы, встречаются у четверти пациентов, создают потребность во внеплановом контроле ИКД [7]. Разработка систем удаленного мониторинга (УМ) и удаленной телеметрии (УТ) позволяет существенно оптимизировать амбулаторное наблюдение за пациентами с имплантированными устройствами, в том числе ИКД [7, 27, 28]. Вместе с тем зачастую

такие пациенты, даже при наличии систем УМ и УТ, не получают удаленного мониторингового наблюдения по разным причинам, и этот факт подтвержден Сообществом Сердечного Ритма (HSR) [29]. Для России эта проблема особенно актуальна. Так, ни один из пациентов данного регистра не получил УТ и УМ, что во многом было связано с отсутствием финансирования и организационных решений по наблюдению и интерпретации данных удаленных систем наблюдения.

Таким образом, анализ ретроспективной части Кузбасского регистра пациентов с ИКД позволил на примере отдельного региона получить новые данные о реальной клинической практике применения ИКД-терапии в России, к которым относятся: низкая вовлеченность амбулаторно-поликлинического звена в отбор пациентов с высоким риском ВСС, недостаточная выявляемость неишемических причин ВСС, несоответствие существующим клиническим рекомендациям в части назначения оптимальной медикаментозной терапии, а также существующие проблемы с использованием систем УТ и УМ.

Заключение

По данным Кузбасского регистра, основная категория пациентов с ИКД – это мужчины пенсионного возраста с ИБС и ХСН, из которых более половины не получают оптимальную медикаментозную терапию, не всем выполняется полноценная реваскуляризация миокарда до имплантации ИКД, что противоречит существующим рекомендациям по показаниям к ИКД-терапии. Данная ситуация отражает существующие проблемы отбора и маршрутизации пациен-

тов на этот вид высокотехнологичной помощи, а также недостатки в наблюдении и лечении пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ, которые формируют основную когорту высокого риска ВСС. Создание регистров пациентов с ИКД с анализом их дальнейшей судьбы позволит оценить качество применения ИКД в реальной клинической практике, ее соответствие существующим стандартам и рекомендациям, а в конечном итоге – сформировать новые стратегии прогнозирования эффективности ИКД-терапии, выявить наиболее оптимальные пути по улучшению качества оказания помощи пациентам с высоким риском ВСС.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является его одно-центральной характер.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Научное обоснование комплексного подхода к разработке и внедрению современных методов диагностики, интервенционного лечения сложных нарушений ритма и проводимости сердца с целью улучшения качества и прогноза жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы» (№ государственной регистрации АААА-А16-116011910162-9 от 19.01.2016).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death. *Circulation Research*. 2015;116(12):1887–906. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521
- Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(1):6–14. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.026
- Link MS. Sudden cardiac death in the young: Epidemiology and overview. *Congenital Heart Disease*. 2017;12(5):597–9. DOI: 10.1111/chd.12494
- Okrugin S.A., Lvova A.B., Repin A.N. Prehospital sudden death from acute myocardial infarction in Tomsk (1984 and 2018): what has changed for 34 years. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4):6–11. [Russian: Округин С.А., Львова А.Б., Репин А.Н. Догоспитальная внезапная смерть от острого инфаркта миокарда в Томске (1984 и 2018 гг.): что изменилось за 34 года. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4):6–11]. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-6-11
- Bokeria L.A., Neminushchiy N.M., Mikhaylichenko S.I. Implantable cardioverter-defibrillators - specific method of preventing of sudden cardiac death: development and standardization. *Emergency Cardiology*. 2018;2:22–33. [Russian: Бокерия Л.А., Неминуший Н.М., Михайличенко С.И. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы – специфическое средство профилактики внезапной сердечной смерти: развитие и стандартизация метода. Неотложная кардиология. 2018;2:22-33]. DOI: 10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2018.18.2.003
- Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(1):41–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1609758
- Plov N.N., Pal'nikova O.V., Nечepurenko A.A., Tarasov D.G. Patients at high risk of sudden cardiac death: life after implantation of a cardioverter-defibrillator (single-center observational study). *Clinical and Experimental Surgery*. 2018;6(3):98–106. [Russian: Илов Н.Н., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А., Тарасов Д.Г. Пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти: жизнь после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (одноцентровое наблюдательное исследование). Клиническая и экспериментальная хирургия. 2018;6(3):98-106]. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-13011
- Revishvili A.Sh., Neminushchiy N.M. Current implantable cardioverter-defibrillator therapy: progress and standardization. *Bulletin of arrhythmology*. 2017;87:33–41. [Russian: Ревিশвили А.Ш., Неминуший Н.М. Терапия имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов на современном этапе: совершенствование и стандартизация метода. Вестник аритмологии. 2017;87:33-41]
- Bokeria L.A., Neminushchiy N.M., Mikhaylichenko S.I., Novichkov S.A., Achkasov E.E. Implantable cardioverter-defibrillators in the prevention of sudden cardiac death. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):103–9. [Russian: Бокерия Л.А., Неминуший Н.М., Михайличенко С.И., Новичков С.А., Ачкасов Е.Е. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти. Терапевтический архив. 2017;89(12):103-9]. DOI: 10.17116/terarkh20178912103-109

10. Looi K-L, Sidhu K, Cooper L, Dawson L, Slipper D, Gavin A et al. Long-term outcomes of heart failure patients who received primary prevention implantable cardioverter-defibrillator: An observational study. *Journal of Arrhythmia*. 2018;34(1):46–54. DOI: 10.1002/joa3.12027
11. Kamaliev M.A., Almukhanova A.B., Bapaeva M., Peremitina A.D. Medical efficiency after implantation of the cardioverter-defibrillator. *Vestnik KazNMU*. 2018;3:283–4. [Russian: Камалиев М.А., Альмуханова А.Б., Бапаева М., Перемитина А.Д. Медицинская эффективность после имплантации кардиовертер-дефибриллятора. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2018;3:283–4]
12. Lebedeva N.B., Dzhun I.E., Kashtalov V.V., Mamchur S.E. Register of patients with an implanted cardioverter-defibrillator. Certificate of state registration of a computer program. Reg. № 2020662410 from 13.10.2020. Moscow. 2020. [Russian: Лебедева Н.Б., Джун И.Е., Кашталап В.В., Мамчур С.Е. Регистр пациентов в имплантированном кардиовертером-дефибриллятором. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ. Рег. №2020662410 от 13.10.2020. М.: Роспатент, 2020]
13. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
14. Revishvili A.Sh., Neminushchy N.M., Golitsyn S.P. All-Russian clinical recommendations for controlling the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. -M.: GEOTAR-Media; 2018. - 256 p. [Russian: Ревишвили А.Ш., Неминущий Н.М., Голицын С.П. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. - 256с]. ISBN 978-5-9704-4464-1
15. Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Akinina S.A., Furmenko G.I. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease based on the results of the Russian multicenter epidemiological study of morbidity, mortality, quality of diagnosis and treatment of acute forms of CHD (RESONANCE). *Russian Cardiology Journal*. 2011;16(2):59–64. [Russian: Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Акинина С.А., Фурменко Г.И. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2011;16(2):59–64]
16. Myerburg RJ. Sudden Cardiac Death: Exploring the Limits of Our Knowledge. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2001;12(3):369–81. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2001.00369.x
17. Bogachevskaya S.A., Bogachevskiy A.N. A ten year overview of surgical and interventional arrhythmology in russia. Service peculiar features in the far east. *Social Aspects of Population Health*. 2017;53(1):2. [Russian: Богачевская С.А., Богачевский А.Н. Развитие хирургической и интервенционной аритмологии в России за 10 лет. Особенности функционирования службы в дальневосточном регионе. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2017;53(1):2]. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-53-1-1
18. Saeed M, Hanna I, Robotis D, Styperek R, Polosajian L, Khan A et al. Programming Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients with Primary Prevention Indication to Prolong Time to First Shock: Results from the PROVIDE Study: ICD Programming for Shock Reduction. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014;25(1):52–9. DOI: 10.1111/jce.12273
19. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):272–391. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000549
20. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalov V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
21. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галаявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
22. Finocchiaro G, Magavern E, Sinagra G, Ashley E, Papadakis M, Tome-Esteban M et al. Impact of Demographic Features, Lifestyle, and Comorbidities on the Clinical Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(12):e007161. DOI: 10.1161/JAHA.117.007161
23. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research*. 2017;121(7):749–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
24. Poliakova A.A., Gudkova A.Yu., Krutikov A.N., Semernin E.N., Kozlenok A.V., Pyko S.A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: the effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene. *Arterial Hypertension*. 2018;24(1):29–40. [Russian: Полякова А.А., Гудкова А.Я., Крутиков А.Н., Семернин Е.Н., Козленок А.В., Пыко С.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):29–40]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40
25. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Temirbulatova A.Sh. Arrhythmogenic dysplasia/cardiomyopathy of the right ventricle. *Annals of Arrhythmology*. 2010;7(3):47–56. [Russian: Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Темирбулатова А.Ш. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка. *Анналы аритмологии* 2010;7(3):47–56]
26. Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy – Three Decades of Progress –. *Circulation Journal*. 2015;79(5):901–13. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0288
27. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and Safety of Automatic Remote Monitoring for Implantable Cardioverter-Defibrillator Follow-Up: The Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-Up (TRUST) Trial. *Circulation*. 2010;122(4):325–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409
28. Guédon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, Clémenty J, Kouakam C, Hermida J-S et al. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-up of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. *EP Europace*. 2014;16(8):1181–8. DOI: 10.1093/europace/euu012
29. Al-Khatib SM, Mi X, Wilkoff BL, Qualls LG, Frazier-Mills C, Setoguchi S et al. Follow-up of Patients With New Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Are Experts' Recommendations Implemented in Routine Clinical Practice? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(1):108–16. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.974337

Savaş Özer¹, Eser Bulut², Ali Gökhan Özyıldız³, Mustafa Peker², Oğuzhan Ekrem Turan⁴

¹ Trabzon Kanuni Training and Research Hospital Cardiology Clinic, Trabzon, Turkey

² Trabzon Kanuni Training and Research Hospital Radiology Clinic, Trabzon, Turkey

³ Recep Tayyip Erdogan University Training and Research Hospital Cardiology Clinic, Rize, Turkey

⁴ Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Department of Cardiology, Trabzon, Turkey

MYOCARDIAL INJURY IN COVID-19 PATIENTS IS ASSOCIATED WITH THE THICKNESS OF EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE

<i>Aim</i>	High sensitive troponin (hs-TnI) levels may increase secondary to Coronavirus disease-2019 (COVID-19), and this increase is associated with cardiovascular mortality in COVID-19 patients. Epicardial adipose tissue (EAT) is associated with myocardial injury directly as a reservoir tissue for coronavirus, and indirectly through mediators it secretes as an apocrine gland. We aimed to evaluate the relationship between myocardial injury secondary to COVID-19 infection and EAT thickness.
<i>Material and methods</i>	Thoracic computed tomography (CT) was performed in 73 consecutive patients diagnosed with COVID-19. EAT thickness and volume were calculated by two radiologists blind to the study data. We formed two groups according to hs-TnI concentrations, patients with myocardial damage (hs-TnI ≥ 11.6 ng/l) and without myocardial damage (hs-TnI < 11.6 ng/dl).
<i>Results</i>	A total of 46 patients were women (63.0%). The mean age was 66.4 ± 12.3 yrs in the myocardial injury group and 55.9 ± 9.7 yrs in the group without myocardial injury ($p < 0.001$). There were 20 hypertensive patients (68.9%) in the injury group, while there were 12 hypertensive patients (27.3%) in the group without injury ($p = 0.001$). Glucose, C-reactive protein, D-dimer, white blood cell count, neutrophil, and neutrophil/lymphocyte ratio were higher in the injury group ($p < 0.05$, for all variables). The mean EAT thickness was 5.6 ± 1.6 mm in the injury group, whereas it was 4.8 ± 1.8 mm in the group without injury ($p = 0.031$). EAT thickness of 4.85 mm and above was associated with the myocardial injury with 65% sensitivity and 39% specificity (AUC=0.65, 95% CI: 0.52–078, $p = 0.031$).
<i>Conclusion</i>	In patients with COVID-19 infection, higher rates of myocardial injury were observed as the EAT thickness increased. Epicardial adipose tissue, contributes to cytokine-mediated myocardial injury either directly or indirectly by acting as a reservoir for coronavirus. Increased EAT thickness is associated with myocardial injury in COVID-19 patients.
<i>Keywords</i>	COVID-19 infection; epicardial adipose tissue thickness; myocardial injury; computed tomography
<i>For citations</i>	Savaş Özer, Eser Bulut, Ali Gökhan Özyıldız, Mustafa Peker, Oğuzhan Ekrem Turan. Myocardial injury in COVID-19 patients is associated with the thickness of epicardial adipose tissue. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(8):48–53. [Russian: Саваш Озер, Эсер Булут, Али Гекхан Озиыльдыз, Мустафа Пекер, Охужан Экрем Туран. Повреждение миокарда у пациентов с COVID-19 связано с толщиной эпикардиальной жировой ткани. <i>Кардиология</i> . 2021;61(8):48–53]
<i>Corresponding author</i>	Savaş Özer. E-mail: savasozer87@gmail.com

Introduction

Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) can affect the lungs by causing acute respiratory distress syndrome. Coronavirus disease-2019 (COVID-19) can cause multiple organ involvement, including the cardiovascular system [1, 2]. In a worldwide pandemic, COVID-19 has caused significant morbidity and mortality. As the COVID-19 pandemic threatens global health, learning about the pathogenesis and clinical course of the disease can help to set therapeutic goals and to define the clinical approach.

Inflammation is a crucial factor in the development and progression of COVID-19 [3]. Studies have shown that inflammatory parameters, such as C-reactive protein (CRP), effectively predict the clinical severity of COVID-19 [4, 5]. Identifying parameters that provide information

about inflammation status is essential for understanding the clinical course and prognosis of COVID-19.

Studies conducted during the pandemic have shown that obesity, especially visceral fat, adversely affects the clinical course of COVID-19 and increases mortality [6]. It has been reported that high-volume and hyper-vascularized epicardial adipose tissue (EAT) of obese patients acts as a COVID-19 reservoir that facilitates viral spread and increases the immune system response. Obesity is associated with activation of the cytokine cascade and increased production of proinflammatory cytokines, such as interleukin-6, which accelerate clinical deterioration [7].

During COVID-19 infection, the myocardium can be affected directly, or indirectly by a cytokine storm [8–10]. There may be an increase in the concentration of cardiac

troponin, and this increase is associated with a poor prognosis in COVID-19 patients [11, 12]. However, there is not sufficient literature data about which parameters secondary to COVID-19 infection cause myocardial injury. Thus, it was considered necessary to investigate whether EAT, which is associated with an increased risk of cytokine storm secondary to COVID-19 infection, is also associated with myocardial injury. Therefore, we evaluated the relationship between myocardial injury in COVID-19 patients and EAT, as measured by thoracic computed tomography (CT).

Material and Methods

Study population

Initially included in the study were 91 patients who were hospitalized with diagnosis of COVID-19 between Jan 20 and Feb 25, 2021, and who underwent thoracic computed tomography (CT). COVID-19 was diagnosed by the positive polymerase chain reaction (PCR) test of a nasopharyngeal sample. Except for COVID-19, all other clinical conditions that might increase troponin levels were considered as exclusion criteria.

Specifically, coronary artery disease, heart failure (LVEF<50%), renal failure (eGFR<30 ml/min/1.73 m²), poor or less than optimal image quality due to cardiac motion artifact and being under 18 years of age were exclusion criteria. Six coronary artery disease patients, three heart failure patients, two renal failure patients, and seven patients with poor image quality were excluded from the study. The study continued with the remaining 73 patients. Thoracic CT images obtained within the first two days of hospitalization were analyzed. The upper normal limit of the troponin test kit (Abbott, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I Reagent Kit) used in our laboratory was 11.5 ng/l. Patients were divided into two groups according to their hs-TnI concentration upon hospitalization, those with myocardial damage (hs-TnI ≥11.6 ng/dl) and those without myocardial damage (hs-TnI <11.6 ng/dl). The study was conducted according to the Principles of the Helsinki Declaration, and it was approved by the ethics committee of the Trabzon Kanuni Training and Research Hospital (approval number 2021/17-01). Informed consent was obtained from all patients before enrolment in the study.

Demographic and laboratory data

The patients' demographic data, daily drug use, and laboratory data were collected from the hospital's data system and recorded. Laboratory data, including CRP, hs-TnI, glucose, complete blood count, kidney function test, and D-dimer values, were analyzed.

Thoracic CT

CT was performed for each patient using a 128-slice scanner (General Electric, Revolution EVO, USA) in the supine position at end-inspiration. A low-dose CT protocol was applied, using 0.5 sec gantry rotation time, 0.625 mm×64 detector array, 1.375 mm/s pitch, table speed/rotation, 80 mA, 100 kV, and 512×512 matrix parameters. ASIR was on, and the Auto mA scan parameter was off. A slice thickness of 0.625 mm and a reconstruction range of 0.625 mm were used for sagittal and coronal image reconstruction. Passive air ventilation was performed for at least 30 min after each CT imaging, and the machine surfaces were disinfected with ethanol and didyldimethylammonium chloride (DDAC).

CT data in DICOM format were transferred to a picture archiving and communication system (PACS). All CT images were viewed in axial, sagittal, and coronal planes. Two experienced radiological specialists, blind to the study data, interpreted the thoracic CT images. If the two radiologists could not make a joint decision about the measurements, a third opinion was obtained.

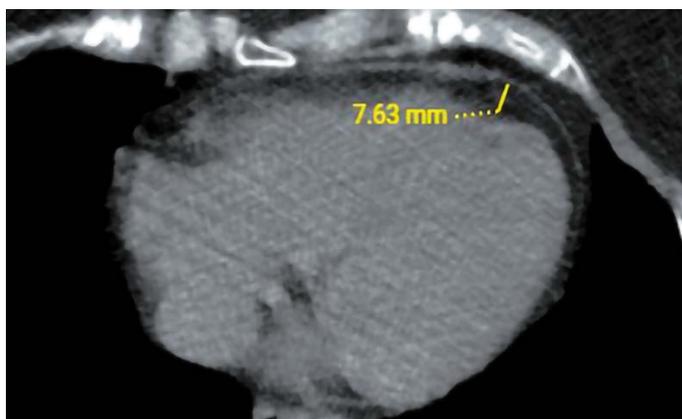
Cardiac index dimensions were obtained from the thoracic CT scans. Thorax CTs were evaluated from the mediastinal window. Epicardial fat was defined as the adipose tissue extending from the visceral epicardium to the outer edge of the myocardium. EAT thickness was evaluated by measuring the distance from the visceral epicardium to the myocardium in the axial plane (Figure 1).

Volume Viewer software (Advance Work Station (ADW) version 4.7) with Linux software was used to partition and analyze the volumes to be studied. Then, CT volumes (in DICOM format) were uploaded to the software. The regions other than epicardial fat were removed according to the Hounsfield Unit (HU) scale using the Threshold tool. For the determination of adipose tissue, the lowest density range used was -250 to -190, while the highest density range was -30 to -50 [13]. The total volume of EAT (EATv) was calculated (Figure 2). The data recorded in the Summary Table application of the software were used to interpret the information obtained in the Volume Viewer and to organize the measurements related to the patients.

Statistical analysis

The Statistical Program for Social Sciences (windows 20; SPSS Inc, Chicago, USA) was used for all statistical calculations. Continuous variables were tested for normal distribution with the Kolmogorov–Smirnov test and are presented as mean±standard deviation. Categorical variables were expressed as percentages. Since EAT, EATv, troponin, creatinine, and WBC data were not normally distributed, Mann–Whitney U tests were used to compare between group means. The other continuous variables were normally distributed, and Student t-tests were used for their analysis.

Figure 1. Measurement of EAT thickness in the axial plane by CT



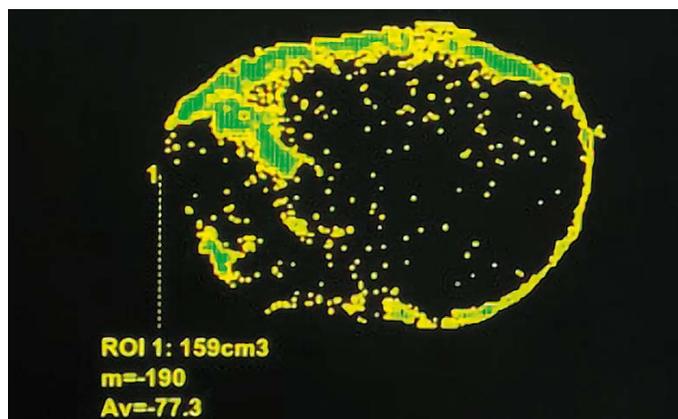
The Chi-Square test was used to determine differences between groups of categorical variables. Spearman correlation analyses were used to determine the correlation between troponin and EAT values. The capacity of EAT values for predicting myocardial injury was analyzed by

Table 1. Demographic and laboratory data of patient groups with and without myocardial injury

Variables	Group with myocardial injury (n=29)	Group without myocardial injury (n=44)	p, value
Age	66.4±12.3	55.9±9.7	<0.001
Female gender	22 (75.8)	24 (54.5)	0.065
BMI, kg/m ²	31.3±4.8	29.9±4.8	0.204
Hypertension	20 (68.9)	12 (27.3)	0.001
Diabetes mellitus	5 (17.2)	2 (4.5)	0.071
Smoking	1 (3.4)	5 (11.4)	0.228
ASA	5 (17.2)	0 (0.0)	0.004
ACE inhibitor	9 (31.0)	5 (11.4)	0.037
ARB	5 (17.2)	4 (9.1)	0.300
Diuretics	12 (41.4)	5 (11.4)	0.003
Beta blocker	6 (20.7)	1 (2.3)	0.009
CCB	5 (17.2)	4 (9.1)	0.003
Glucose, mg/dl	146±60	121±33	0.025
Creatinine, mg/dl	0.9±0.2	0.85±0.2	0.444
CRP, mg/l	80.2±93.7	22.8±40.6	0.001
Troponin, ng/l	56.6±12.4	3.9±2.1	0.006
D-dimer, mg/dl	612±577	214±205	<0.001
WBC, x10 ³ /μl	8.5±4.5	6.5±2.9	0.022
Hb, g/dl	13.1±1.4	13.5±1.8	0.371
Plts, x10 ³ /μl	230±88	211±78	0.566
Neutrophils, x10 ³ /μl	6.5±4.5	4.2±2.6	0.008
Lymphocytes, x10 ³ /μl	1.3±0.69	1.7±0.66	0.152
NLR	8.06±1.9	3.25±0.39	0.004
EAT, mm	5.6±1.6	4.8±1.8	0.031
EATv, cm ³	134±33	133±37	0.706

Data are mean±SD or n (%). ASA, acetylsalicylic acid; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; CRP, C reactive protein; WBC, white blood cell count; Hb, hemoglobin; Plts, platelets; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio.

Figure 2. Measurement of EATv by CT



Receiver Operating Characteristics (ROC) curve analysis. When a significant cut-off value was observed, the sensitivity and specificity values are presented. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographic and laboratory data are presented in Table 1. The mean age of patients with myocardial injury was 66.4±12.3 yrs, and the mean age of those without injury was 55.9±9.7 yrs (p<0.001). There were 20 (68.9%) hypertensive patients in the injury group, whereas there were 12 (27.3%) hypertensive patients in the group without myocardial injury (p=0.001). Blood glucose in the injury group was higher than the group without myocardial injury (p=0.025). CRP level was 80.2±93.7 mg/l in the injury group and 22.8±40.6 mg/l in the group without myocardial injury (p=0.001). The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was higher in the group with myocardial injury (p=0.004). Blood serum troponin level was 56.6±12.4 ng/l in the injury group and 3.9±2.1 ng/l in the group without myocardial injury (p=0.006). D-dimer, white blood cell (WBC), and neutrophil values were higher (p<0.001, p=0.022, p=0.008, respectively) in the group with myocardial injury (Table 1).

The mean EAT thickness was 5.6±1.6 mm in the injury group and 4.8±1.8 mm in the group without myocardial injury (p=0.031). EAT thickness was positively correlated with troponin (r=0.3, p=0.009). ROC analysis demonstrated that EAT thickness of 4.85 mm and above was associated with myocardial injury with 65% sensitivity and 39% specificity (AUC=0.65, 95% CI: 0.52–0.78, p=0.031; Figure 3). EAT thickness was also positively correlated with BMI (r=0.34, p=0.005). EATv values did not differ between the groups.

Discussion

This study provided new information about the relationship between EAT thickness obtained from thoracic CT

images and myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. We found a positive correlation between the EAT thickness and myocardial injury. This result suggests that attention should be paid to the EAT thickness in thorax CT performed on COVID-19 patients.

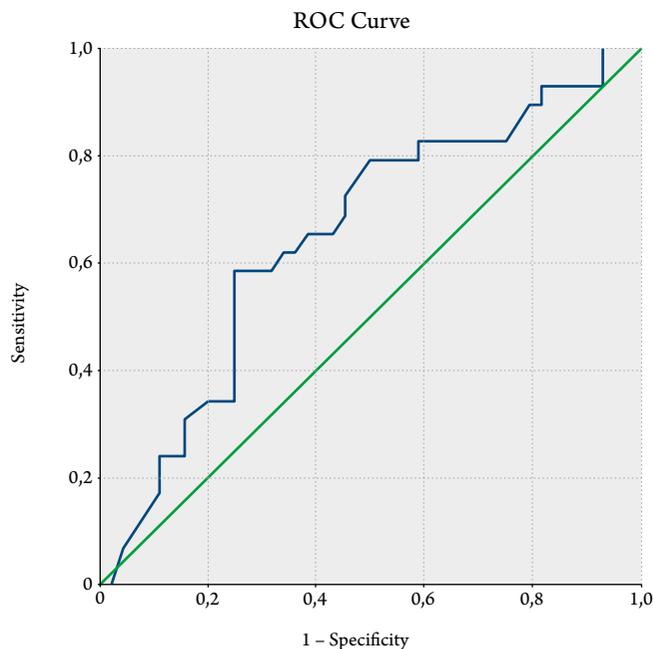
Inflammation is vital in the development and progression of COVID-19 [3]. Studies have shown that inflammatory parameters, such as C-reactive protein (CRP), effectively predict the clinical severity of COVID-19 [4, 5]. It has been reported that leukocyte and neutrophil counts and the NLR can be used as markers of advanced disease in COVID-19 patients [14–16]. In the present study of COVID-19 patients, higher values of CRP, leukocyte, neutrophil, and NLR were found in the group with myocardial injury. Identifying parameters that give information about inflammation is essential in determining the clinical course and prognosis of the disease.

EAT is located between the myocardium and the visceral pericardium, and it is a fat depot that has systemic and local physiological effects [17]. An increase in EAT is associated with coronary artery disease, atrial fibrillation, metabolic syndrome, and hypertension [17]. In recent studies, obesity has been shown to be an independent risk factor for COVID-19 complications, and ectopic and visceral fat deposits have been reported to be new indicators of this risk [18]. This study found that an increase in EAT was correlated with the severity of the COVID-19 infection [18].

A meta-analysis showed that increased troponin correlated with COVID-19 severity and mortality [19]. Increased troponin concentrations are frequently encountered during hospitalization of patients with COVID-19, and high troponin is associated with myocardial injury and fatal outcomes [19, 20]. Mechanisms that cause myocardial injury secondary to COVID-19 infection have not been delineated. Suggested potential mechanisms that cause myocardial injury include direct myocardial injury mediated by angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), damage secondary to hypoxia, microvascular damage, and systematic inflammatory response syndrome [21, 22].

COVID-19 infection becomes active by binding to ACE2 receptors that are present in large amounts in the heart and lungs [23]. Studies have shown that down-regulation of the myocardial ACE2 system can cause myocardial inflammation [23], and the decrease in ACE2 has been associated with inflammation of EAT. The presence of elevated ACE2 in EAT, which is a visceral fat store, increases the importance of EAT in myocardial inflammation [23]. Large amounts of ACE2 and inflammatory cytokines, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) are found in EAT [24]. Inflammatory factors such as TNF- α and IL-6 decrease cardiac inotropic effects and function. Therefore, TNF- α

Figure 3. ROC analysis of EAT tissue thickness and myocardial injury



Diagonal segments are produced by ties.

and IL-6 cause increased systemic hypoxia and myocardial inflammation [17, 24]. The imbalance between anti and pro-inflammatory adipokines released from EAT may play a role in the formation of a cytokine storm [25]. These findings show that EAT plays a key role in the myocardial injury that may develop in COVID-19 patients due to ACE2 and a cytokine storm.

EAT thickness can be calculated quickly and precisely by the high 3-dimensional resolution of thoracic CT [26]. The intensive use of CT during the COVID-19 pandemic has made it more available to evaluate potential prognostic parameters of COVID-19, such as EAT thickness. An increase in EAT thickness is an essential, independent predictor of adverse cardiac events and survival [27–30]. Myocardial injury secondary to COVID-19 infection is a common complication and is associated with an increased risk of acute coronary syndrome, cardiogenic shock, and heart failure [31–33].

Cardiac disorders that may develop after COVID-19 infection are associated with an increased risk of mortality [34]. Therefore, it is of paramount importance to identify, treat, and provide special care to avoid potential adverse events in patients at high risk of myocardial injury secondary to COVID-19 infection. In the present study, we investigated the relationship between myocardial injury secondary to COVID-19 infection and EAT thickness, which is an inflammation parameter. We found that the increase in EAT thickness in COVID-19 patients was associated with a higher rate of myocardial injury. Although the mechanism responsible for the development of myocardial injury

associated with mortality in COVID-19 patients has not been determined precisely, it should be considered that EAT thickness, which can be easily measured by thoracic CT, is associated with myocardial injury. The current observation that higher rates of myocardial injury accompany increased EAT thickness suggests that EAT thickness can be used as a guide for preventing or treating this injury. Further research is needed to confirm the hypothesis that EAT thickness is a predictor of myocardial injury.

Limitations

The present study was performed at a single center, and the number of patients included was relatively low. The cross-sectional design of the study is also a limitation. The relationship between the development of myocardial injury and EAT thickness in patients with COVID-19 infection was evaluated.

However, the lack of control data on EAT thickness in patients with similar demographic characteristics who had no COVID-19 infection is a limitation. Additionally, excluding patients with comorbidities known to cause an increase in troponin levels limits the application of the results to large

populations. We cannot exclude potential effects of this lack of comorbidity data on our conclusions.

Conclusions

A positive correlation was found between the risk of myocardial injury and EAT thickness in patients with COVID-19. Since, myocardial damage has been shown to be associated with increased mortality in COVID-19 patients, it is recommended that EAT thickness be evaluated from routine thoracic CT images.

Informed consent

The study protocol was approved with registration number of 2021-17/01 by the Trabzon Kanuni Training and Research Hospital ethics committee.

Funding

This study was not financially supported.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 25/03/2021

REFERENCES

1. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research*. 2020;126(10):1443–55. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.120.317055
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2020; 7:301. DOI: 10.3389/fmed.2020.00301
4. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(11):2409–11. DOI: 10.1002/jmv.26097
5. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 509: 135–8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.012
6. Rychter AM, Zawada A, Ratajczak AE, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Should patients with obesity be more afraid of COVID-19? *Obesity Reviews*. 2020;21(9): e13083. DOI: 10.1111/obr.13083
7. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity*. 2020;28(7):1191–4. DOI: 10.1002/oby.22843
8. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
9. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
10. Stöbe S, Richter S, Seige M, Stehr S, Laufs U, Hagendorff A. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(12):1549–66. DOI: 10.1007/s00392-020-01727-5
11. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
12. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25): e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
13. Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):136–41. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.032
14. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients with COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020; 7:157. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157
15. Słomka A, Kowalewski M, Żekanowska E. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Short Review on Hematological Manifestations. *Pathogens*. 2020;9(6):493. DOI: 10.3390/pathogens9060493
16. Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(10):1400–5. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.033
17. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(6):363–71. DOI: 10.1038/nrendo.2015.58
18. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *The Lancet*. 2020;395(10236):1544–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31024-2
19. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81(2): e16–25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
20. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winter-ton D. Elevated Troponin in Patients with Coronavirus Disease 2019:

- Possible Mechanisms. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(6):470–5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009
21. Malavazos AE, Goldberger JJ, Iacobellis G. Does epicardial fat contribute to COVID-19 myocardial inflammation? *European Heart Journal*. 2020;41(24):2333. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa471
 22. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911–5. DOI: 10.1002/ejhf.1828
 23. Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, Ramprasath T et al. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes*. 2015;65(1):85–95. DOI: 10.2337/db15-0399
 24. Zhao L. Obesity Accompanying COVID-19: The Role of Epicardial Fat. *Obesity*. 2020;28(8):1367. DOI: 10.1002/oby.22867
 25. Kim I-C, Han S. Epicardial adipose tissue: fuel for COVID-19-induced cardiac injury? *European Heart Journal*. 2020;41(24):2334–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa474
 26. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DTL. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2014;4(6):416–29. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05
 27. Kiraz K, Gökdeniz T, Kalaycıoğlu E, Börekçi A, Akyol S, Baykan AO et al. Epicardial fat thickness is associated with severity of disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20(21):4508–15. PMID: 27874948
 28. Milanese G, Silva M, Bruno L, Goldoni M, Benedetti G, Rossi E et al. Quantification of epicardial fat with cardiac CT angiography and association with cardiovascular risk factors in symptomatic patients: from the ALTER-BIO (Alternative Cardiovascular Bio-Imaging markers) registry. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2019;25(1):35–41. DOI: 10.5152/dir.2018.18037
 29. Nath J, Vacek JL, Heidenreich PA. A dilated inferior vena cava is a marker of poor survival. *American Heart Journal*. 2006;151(3):730–5. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.04.023
 30. Miller JB, Sen A, Strote SR, Hegg AJ, Farris S, Brackney A et al. Inferior vena cava assessment in the bedside diagnosis of acute heart failure. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012;30(5):778–83. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.04.008
 31. Lippi G, Salvagno GL, Pegoraro M, Militello V, Caloi C, Peretti A et al. Assessment of immune response to SARS-CoV-2 with fully automated MAGLUMI 2019-nCoV IgG and IgM chemiluminescence immunoassays. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1156–9. DOI: 10.1515/cclm-2020-0473
 32. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):831–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
 33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 34. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marello-Berg FM et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1666–87. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106

Sinan Akıncı¹, Ali Çoner¹, Akif Serhat Balçioğlu², Ertan Akbay¹, İbrahim Haldun Müderrisoğlu³

¹ Başkent University Faculty of Medicine, Alanya Application and Research Center, Department of Cardiology, Antalya, Turkey

² Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Kahramanmaraş, Turkey

³ Başkent University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

HEART RATE VARIABILITY AND HEART RATE TURBULENCE IN PATIENTS WITH VASOVAGAL SYNCOPE

<i>Aim</i>	The autonomic nervous system plays an important role in the pathogenesis of vasovagal syncope, but studies on the effect of basal autonomic tone have found confusing results. The aim of this study was to investigate the effect of basal autonomic functions, as assessed by heart rate variability (HRV) and heart rate turbulence (HRT), in patients with vasovagal syncope.
<i>Material and methods</i>	Patients who underwent head-up tilt test (HUTT) due to unexplained syncope and who had a 24-hr Holter ECG recording in the same period were retrospectively analyzed. Patients with diabetes, a history of myocardial infarction, heart failure, orthostatic hypotension, atrial fibrillation, or use of vasoactive drugs, such as beta blockers, were excluded from the study. 161 patients who met these criteria were included in the study. Time domain HRV parameters from Holter ECG recordings and HRT parameters from patients with sufficient number of ventricular premature contractions were measured.
<i>Results</i>	The age of the patients varied from 16 to 75 yrs (mean: 44.8±18.5 yrs). HUTT results of 60 (37.2%) patients were evaluated as positive. There were no significant differences in the basal demographic, clinical, or laboratory findings of the tilt-positive and tilt-negative patient groups. Likewise, there were no significant differences between the time domain HRV parameters and HRT parameters of both groups.
<i>Conclusion</i>	HRV and HRT parameters reflecting basal autonomic function were not different between HUTT positive and HUTT negative patient groups. These findings suggest that basal autonomic functions have no effect on vasovagal syncope pathogenesis.
<i>Keywords</i>	Vasovagal syncope; tilt-table test; holter ECG; autonomic nervous system
<i>For citation</i>	Sinan Akıncı, Ali Çoner, Akif Serhat Balçioğlu, Ertan Akbay, İbrahim Haldun Müderrisoğlu. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with vasovagal syncope. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(8):54–59. [Russian: Синан Акинчи, Али Чонер, Акиф Серхат Балциоғлу, Эртан Акбай, Ибрагим Галдун Мидеррисоғлу. Вариабельность и турбулентность сердечного ритма у пациентов с вазовагальными синкопальными состояниями. <i>Кардиология</i> . 2021;61(8):54–59]
<i>Corresponding author</i>	Sinan Akıncı. E-mail: akincisinan@gmail.com

Introduction

Syncope is the sudden loss of consciousness, associated with inability to maintain postural tone, with immediate and spontaneous recovery without requiring electrical or chemical cardioversion. Most common is neurocardiogenic syncope, which is also known as vasovagal syncope (VVS), and which accounts for one-third of all cases of syncope [1].

The head-up tilt test (HUTT) aims to replicate neurally mediated, orthostatic syncope in the laboratory environment [2]. Studies during tilt testing showed that the autonomic nervous system (ANS) plays a key role in the mechanism of VVS. Tilting to the upright position causes lower body pooling of blood. This increases peripheral sympathetic nerve activity, resulting in vasoconstriction and an increase in heart rate to maintain blood pressure and optimal cardiac output [3]. However, decreased venous return causes a decrease in cardiac preload and cardiac output. In patients with VVS, this leads to a further increase

in reflex-mediated sympathetic stimulation of the ventricular myocardium, which, in turn, increases ventricular C-fiber afferent traffic to medullary vasomotor centers. Before syncope, an increase in parasympathetic tone causes a bradycardic response, and a sudden loss of peripheral sympathetic tone causes hypotension [3, 4]. Since the peripheral sympathetic tone of the patient is disturbed in orthostatic syncope, a progressive decrease in blood pressure is observed from the beginning of the HUTT [3].

Heart rate variability (HRV) and heart rate turbulence (HRT) parameters, as obtained from 24-hr Holter electrocardiogram (ECG) recordings, have been shown to play a role in the prediction of arrhythmic death in patients with heart failure and in those with a history of myocardial infarction. HRV is a measure of the ANS effects on the sinoatrial node, and HRT is indicative of baroreceptor sensitivity [5, 6]. Power spectral analysis of heart rate during HUTT revealed the role of the ANS in VVS pathophysiology

[7]. However, conflicting data are found in the literature regarding the basal autonomic tone as assessed by HRV in VVS, a factor that may impact the response to HUTT [8, 9]. In this study, we evaluated the effects of basal autonomic function as measured by HRV and HRT in VVS patients.

Material and Methods

This study was approved by the local ethics committee. Patients who underwent HUTT between 2015 and 2020 for suspected VVS and had 24-hour Holter ECG recordings before HUTT were identified from the hospital database. Those patients with a previous history of myocardial infarction, coronary artery disease, heart failure, diabetes mellitus, atrial fibrillation, neurological disorders, or using beta-blockers were excluded. Patients with orthostatic hypotension, defined as a decrease in systolic blood pressure of at least 20 mmHg or diastolic blood pressure of at least 10 mmHg in the first 3 min of HUTT, were excluded since its effect on HRV was shown in a prior investigation [10]. 161 patients who met the study criteria were included in the study. HUTT records and Holter ECG records of those patients were evaluated.

HUTT protocol

All HUTTs followed the same protocol. HUTTs were performed on an electrically powered table with a footboard, between 9 am and 12 am, after at least 8 hr of fasting, and in a quiet, dimly lit room. The ECG was continuously monitored during the test. Blood pressure was measured noninvasively with an arm sphygmomanometer in the supine position, 1, 3, and 5 min after the tilt, and then every 5 min and also in the presence of any clinical symptoms. After 10 min of rest in the supine position, the table was raised to a 70-degree angle. If the test ending criteria were not reached, sublingual 400 mcg nitroglycerine was administered at 20 min. After the sublingual nitroglycerine, the 70-degree slope position was continued for another 15 min [11]. The HUTT was continued until complete unconsciousness occurred, or acute arrhythmia developed, or the patient felt significantly uncomfortable, or the protocol was completed. HUTT results were evaluated according to the VASIS classification [12].

Positive results were classified as: Type 1 (Mixed), heart rate and blood pressure decreased together, but the heart rate remained above 40 bpm; Type 2a (Cardioinhibition without asystole), heart rate below 40/min without asystole longer than 3 sec; Type 2b (Cardioinhibition with asystole), decreased heart rate with asystole for longer than 3 sec; Type 3 (Vasodepressor), rapid blood pressure drop during syncope, with heart rate not dropping more than 10/min from baseline. Tests with other results were evaluated as negative.

Holter ECG

24-hr Holter ECG recordings were obtained before HUTT with 3-channel digital recorders. Records of at least 20 hr were included in the study. Records were carefully evaluated manually for potential artifacts and then processed. Time-domain HRV and HRT parameters were measured with Cardioscan Premier 12 software (DM Software, NV, USA). Five time-domain indexes of HRV have measured:

- 1) the square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal (NN) intervals (RMSSD);
- 2) the standard deviation (SD) of all NN intervals (SDNN);
- 3) the mean of the deviation of the 5-min NN intervals over the entire recording (SDNN index);
- 4) the SD of the average NN intervals calculated over a 5-min period of the entire recording (SDANN);
- 5) the proportion of adjacent RR intervals differing by >50 ms in the 24-hr recording (pNN50) [6].

HRT was analyzed in 62 patients with sufficient ventricular premature beats on the 24-hr Holter ECG recordings. The measured HRT parameters were turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS), which have been detailed in previous publications [5]. In previous studies, TO less than 0% and TS greater than 2.5 ms were identified as normal values [13]. According to these values, the HRT category was determined:

- 1) HRT category 0, individuals with normal TO and TS;
- 2) HRT category 1, individuals with either TO or TS abnormal;
- 3) HRT category 2, individuals with both TO and TS abnormal [5].

Statistical analysis

Statistics Program for Social Sciences (SPSS for Windows 22, IBM Corp, NY, USA) was used for all statistical calculations. Nominal variables are presented as percentages and number of cases. Continuous variables are presented as mean±standard deviation (SD) or as the median and interquartile intervals. Data were tested for normal distribution with the Kolmogorov-Smirnov test. χ^2 tests were used for categorical comparisons between the two groups. Continuous variables were compared using Student's t-test and Mann-Whitney U test where applicable. HRT categories were compared using one-factor ANOVA. All significance tests were two-tailed. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Results

The study included 161 patients aged between 16-75 yrs (mean: 44.8±18.5 yrs), 77 (47.8%) of whom were male. HUTT results of 60 (37.2%) patients were evaluated as positive. 35 (58.3%) of the positive

results were type 1, 7 (11.7%) were type 2a, 5 (8.3%) were type 2b, and 13 (21.7%) were type 3. The clinical, demographic, laboratory, and echocardiographic findings of the patients are shown in Table 1. When the patients' characteristics were compared according to the HUTT results, older patients, more females, and more smoking patients were found in the tilt positive group, but these differences did not reach statistical significance (p : 0.109, 0.063, 0.059, respectively). With regard to other characteristics, there were no significant differences between the two groups (Table 1).

The HRT of 39 patients in the HUTT negative group and of 23 patients in the HUTT positive group could be calculated. In patients with HRV data, plasma cholesterol and creatinine level were higher in the HUTT positive group (p : 0.024, 0.044, respectively). No other clinical or laboratory findings were different between groups (Table 2).

The 24-hr Holter ECG data are presented in Table 3. No time-domain HRV parameters differed between the two groups. TO and TS values were similar in both groups. When HRT categories were compared, no difference was found between the groups (Table 3).

Discussion

In this study, we found that basal autonomic functions, as evaluated with HRV and HRT, have no effect on HUTT results in patients with VVS. Although many studies have evaluated HRV in this patient group, as far as we know, this study is the first that examined HRT parameters. HRT reflects the baroreflex-mediated response of the sinus node after a ventricular premature beat. Thus, HRT provides information about the ANS [5]. Iacovelli et al examined baroreflex sensitivity in 97 patients with unexplained syncope [14]. 37 patients had a positive tilt test before nitroglycerin, and in this group, baroreflex sensitivity did not differ from that of the negative group. However, patients with syncope after nitroglycerin had lower baroreflex sensitivity and baroreflex effectivity index.

Many studies have examined HRV parameters in VVS. While some of these studies examined 24-hr HRV parameters, others made instant HRV measurements during the tilt test. Time-domain measurements are more advantageous in 24-hr HRV evaluations, whereas frequency domain measurements are more advantageous when measuring for short periods [6]. Klemenc et al measured the frequency domain HRV parameters and baroreflex sensitivity of 105 patients who underwent HUTT [15]. While there was no significant differences among resting parameters of positive and negative patients, significant differences were

Table 1. Baseline characteristics and echocardiographic and laboratory findings of all patients

Variables	HUTT Negative (n = 101)	HUTT Positive (n = 60)	p
Age, years	42.8±17.8	48.1±19.3	0.109
Gender, male/female	54 (53.4)/ 47 (46.6)	23 (38.3)/ 37 (61.7)	0.063
Current smoking	5 (4.9)	8 (13.3)	0.059
Hypertension	24 (23.7)	15 (25.0)	0.859
Plasma Glucose, mg/dl	96.4±32.0	101.1±30.4	0.184
Total cholesterol, mg/dl	1911±41	199±47	0.775
Triglycerides, mg/dl	119±56	128±79	0.946
Serum Creatinine, mg/dl	0.79±0.17	0.81±0.21	0.773
Hemoglobin, g/dl	13.5±1.5	13.5±1.1	0.962
Systolic blood pressure, mm Hg	128±18	126±15	0.773
Mean heart rate, beats/min	76.2±11.1	76.1±11.0	0.909
Left ventricular diastolic diameter, mm	44.6±8.5	43.5±7.8	0.220
Interventricular septum thickness, mm	9.4±3.6	10.0±6.5	0.507
Ejection fraction, %	64.1±4.8	62.4±9.5	0.393
Left atrial diameter, mm	33.9±5.9	33.4±7.3	0.435

Data are mean±standard deviation or number (percentage). HUTT, head-up tilt test.

Table 2. Baseline characteristics and echocardiographic and laboratory findings of HRT patients

Variables	HUTT Negative (n = 39)	HUTT Positive (n = 23)	p
Age, years	51.8±16.5	57.7±17.9	0.162
Gender, male/female	21 (53.8)/ 18 (46.2)	13 (56.5)/ 10 (43.5)	0.838
Current smoking	1 (2.6)	2 (8.7)	0.277
Hypertension	20 (51.3)	7 (30.4)	0.110
Plasma Glucose, mg/dl	103.4±35.0	104.0±31.4	0.973
Total cholesterol, mg/dl	200±41	205±58	0.024
Triglycerides, mg/dl	126±58	112±37	0.614
Serum Creatinine, mg/dl	0.83±0.19	0.90±0.24	0.044
Hemoglobin, g/dl	13.6±1.3	13.8±1.1	0.724
Systolic blood pressure, mm Hg	133±20	131±11	0.778
Mean heart rate, beats/min	73.6±11.2	73.6±8.7	0.545
Left ventricular diastolic diameter, mm	44.0±11.8	44.4±11.1	0.569
Interventricular septum thickness, mm	9.3±4.5	8.1±5.1	0.285
Ejection fraction, %	62.3±5.1	61.7±8.1	0.928
Left atrial diameter, mm	35.5±6.5	36.9±6.1	0.754

Data are mean±standard deviation or number (percentage). HUTT, head-up tilt test.

Table 3. Comparison of 24-h Holter electrocardiographic, heart rate variability, and heart rate turbulence data

Variables	HUTT Negative (n= 101)	HUTT Positive (n= 60)	P
Recording time, hr	23.2±1.7	23.3±0.80	0.767
Mean RR interval, ms	787 (721/876)	802 (716/877)	0.590
Heart variability parameters			
SDNN, ms	133 (110/168)	133 (98/159)	0.218
SDNN index, ms	57 (41/73)	51 (41/66)	0.181
SDANN, ms	120 (95/153)	121 (91/139)	0.230
RMSSD, ms	33 (23/42)	30 (23/43)	0.999
pNN50, %	10 (3/17)	7 (3/17)	0.930
Heart rate turbulence parameters			
Number of patients	39	23	–
Turbulence onset, %	-1.36 (-2.97/1.13)	-1.24 (-3.05/0)	0.403
Turbulence slope, ms/RR	7.8 (4.5/14)	7.6 (3.9/19.7)	0.899
Heart rate turbulence category			
category 0	27 (69.2)	15 (65.2)	0.911
category 1	8 (20.5)	7 (30.4)	
category 2	4 (10.2)	1 (4.3)	

Data are mean±standard deviation or median (25%/75% interquartile range) or number (percentage). HUTT, head-up tilt test; pNN50, the proportion of adjacent RR intervals differing by >50ms in the 24-hr recording; RMSSD, the square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal intervals; SDANN, the standard deviation of the average normal-to-normal intervals calculated over the 5-min period of the entire recording; SDNN, the standard deviation of all normal-to-normal intervals; SDNN index, the mean of the deviation of the 5-min normal-to-normal intervals over the entire recording.

petected during tilt and before syncope. However, the researchers could not obtain from these data a statistical model for the predicting syncope. Shim et al compared HRV parameters of 23 children with VVS and 23 healthy controls [16]. They found significantly higher time-domain HRV parameters in the VVS group and concluded that these patients have decreased sympathetic tone and increased vagal tone. Lazzeri et al evaluated 44 patients with syncope [17]. RMSSD and SDANN values were lower in patients with vasodepressor type syncope, but not in patients with cardioinhibitory type syncope. Arslan et al and Zygmunt et al studied 24 hr, time-domain HRV parameters in patients with VVS. In the study of Arslan et al, HRV parameters were significantly higher in tilt positive patients than in tilt negative patients or in healthy controls [9]. On the contrary, Zygmunt et al found significantly lower time-domain HRV parameters in the tilt positive group, compared with the tilt negative group [8].

Kochiadakis et al examined 42 patients with syncope, of which 14 had positive HUTT results [7]. Power spectral analysis of heart rate during the tilt test revealed that, in the tilt positive group, there was no change after tilt, but all HRV parameters increased before syncope. However, in the tilt negative group, there was a slight decrease in HRV parameters after tilt. In another study, Kochiadakis et al compared 60 patients with VVS to 20 control patients [18]. 24-hr HRV measurements were obtained, and the integrity of

myocardial presynaptic nerve endings were evaluated with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy. There was a significantly lower heart to mediastinum ratio with I-MIBG in syncopal patients. However, there were no differences in the time domain HRV parameters. The authors concluded that, since I-MIBG scintigraphy directly assesses adrenergic cardiac innervation, there was an imbalance in the cardiac autonomic system. Because HRV only shows end-organ response, it could not show this imbalance. These studies support our current findings.

Both HRV and HRT indirectly represent baseline ANS function. ANS dysfunction often causes neurogenic orthostatic hypotension as in diabetic autonomic neuropathy [19]. Therefore, patients with impaired HRV and HRT parameters should be expected to have orthostatic hypotension rather than VVS. The confusing results of previous studies may have been due to evaluation of orthostatic syncope as VVS.

Barsukov et al examined hemodynamics during HUTT of 72 patients with a history of VVS and of 32 healthy control patients [20]. They observed that 14 patients with positive HUTT had significantly lower cardiac output (CO) and increased total peripheral vascular resistance (TPVR) at rest. However, CO and TPVR did not differ from control values in the other patients with a history of VVS. These findings might not be due to different baseline autonomic functions in HUTT-positive patients. Since HUTT was performed

in a fasting state, the patients may have become dehydrated, which precipitates VVS. Dehydration also causes a decrease in CO and an increase in TPVR [21].

Although external autonomic innervation of the heart is thought to play a key role in the pathogenesis of VVS, this condition was seen in a patient after heart transplantation who would have lacked external cardiac autonomic innervation [22]. In recent studies, it has been determined that adenosine plays an important role in the pathogenesis of VVS, as well as central and peripheral baroreflex activity abnormalities. Sadjian et al examined the A_{2A} receptor gene polymorphism of 105 patients who underwent tilt testing for unexplained syncope [23]. The CC genotype was found to be significantly more common in patients with a positive tilt test. Also, spontaneous syncopal episodes were found more frequently in individuals with the CC genotype. Brignole et al administered theophylline, a non-selective adenosine receptor antagonist, to 16 patients with asystolic syncope [24]. With theophylline treatment, the average annual number of syncope episodes decreased from 2.6 to 0.4 [24]. In another report, Brignole et al suggested that adenosine plasma levels has a role in the different types of syncope [25]. These findings show that factors other than the ANS may have an important role in the pathogenesis of VVS.

Conclusion

This study found that HRV and HRT parameters did not differ in HUTT-positive and HUTT-negative

patients who underwent testing due to unexplained syncope. These findings suggest that basal ANS functions, as assessed with HRV and HRT, have no role in the development of VVS.

Study limitations

The most important limitation of this study is its retrospective design. The mean age of the patients in our study was higher than that of VVS patients in the general population. Therefore, our findings may not reflect all VVS patients. The presence of structural heart disease in elderly patients was investigated in detail by examining the patient files. However, due to the retrospective nature of the study, some conditions may have been missed. HRT analysis could not be performed on a sufficient number of patients. Also, HRV was not measured during HUTT. Therefore, the instantaneous response of the patients to orthostatic stress could not be evaluated. These limitations could be overcome in a prospective study of a larger number of patients.

Acknowledgements

This study was approved by the Baskent University Medical and Health Sciences Research Board (Project no: KA20/347) and supported by the Baskent University Research Fund.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 14/01/2021

REFERENCES

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018;39(21):1883–948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037
2. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB et al. Tilt table testing for assessing syncope. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(1):263–75. DOI: 10.1016/0735-1097(96)00236-7
3. Iwase S, Nishimura N, Mano T. Role of sympathetic nerve activity in the process of fainting. *Frontiers in Physiology*. 2014;5:343. DOI: 10.3389/fphys.2014.00343
4. Vallejo M, Hermosillo AG, Infante O, Cárdenas M, Lerma C. Cardiac Autonomic Response to Active Standing in Adults With Vasovagal Syncope. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2015;32(5):434–9. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000204
5. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeyer H, Cygankiewicz I et al. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(17):1353–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.041
6. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*. 1996;17(3):354–81. PMID: 8737210
7. Kochiadakis GE, Orfanakis A, Chrysostomakis SI, Manios EG, Kounali DK, Vardas PE. Autonomic Nervous System Activity During Tilt Testing in Syncopal Patients, Estimated by Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1997;20(5):1332–41. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb06788.x
8. Zygmunt A, Stanczyk J. Heart rate variability in children with neurocardiogenic syncope. *Clinical Autonomic Research*. 2004;14(2):99–106. DOI: 10.1007/s10286-004-0168-0
9. Arslan, Uğur, Özdemir M, Turkoglu, Sedat, Yazici, Güliz Erdem, Cengel A. Heart rate variability in neurally mediated reflex syncope. *Acta Cardiologica*. 2006;61(6):599–602. DOI: 10.2143/AC.61.6.2017957
10. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology*. 1996;46(5):1470. DOI: 10.1212/WNL.46.5.1470
11. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018;39(21):e43–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy071
12. Brignole M. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace*. 2000;2(1):66–76. DOI: 10.1053/eupc.1999.0064

13. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A et al. Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction by Heart Rate Turbulence. *Circulation*. 2003;108(10):1221–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000088783.34082.89
14. Iacoviello M, Guida P, Forleo C, Sorrentino S, D'Alonzo L, Favale S. Impaired arterial baroreflex function before nitrate-induced vasovagal syncope during head-up tilt test. *Europace*. 2008;10(10):1170–5. DOI: 10.1093/europace/eun217
15. Klemenc M, Štrumbelj E. Predicting the outcome of head-up tilt test using heart rate variability and baroreflex sensitivity parameters in patients with vasovagal syncope. *Clinical Autonomic Research*. 2015;25(6):391–8. DOI: 10.1007/s10286-015-0318-6
16. Shim SH, Park S-Y, Moon SN, Oh JH, Lee JY, Kim HH et al. Baseline heart rate variability in children and adolescents with vasovagal syncope. *Korean Journal of Pediatrics*. 2014;57(4):193–8. DOI: 10.3345/kjp.2014.57.4.193
17. Lazzeri C, Villa G, Barletta G, Franchi F. 24-Hour Heart Rate Variability in Patients with Vasovagal Syncope. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2000;23(4):463–8. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00828.x
18. Kochiadakis G, Marketou M, Koukouraki S, Parthenakis F, Chlouverakis G, Karkavitsas N et al. Cardiac autonomic disturbances in patients with vasovagal syndrome: comparison between iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and heart rate variability. *Europace*. 2012;14(9):1352–8. DOI: 10.1093/europace/eus063
19. Balcioglu AS, Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):80–91. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.80
20. Barsukov A.V., Chepcheruk O.G., Glukhovskoi D.V., Yakovlev V.V., Gordienko A.V. Features of changes in volume-impedance hemodynamic indicators during the tilt test in young males with a history of vasovagal syncope. *Kardiologiya*. 2019;59(11):31–8. [Russian: Барсуков А.В., Чепчерук О.Г., Глуховской Д.В., Яковлев В.В., Гордиенко А.В. Особенности изменений объемно-импедансных показателей гемодинамики в процессе тилт-теста у мужчин молодого возраста с вазовагальными синкопальными состояниями в анамнезе. *Кардиология*. 2019;59(11):31-8]. DOI: 10.18087/cardio.2019.11.n527
21. Watso JC, Farquhar WB. Hydration Status and Cardiovascular Function. *Nutrients*. 2019;11(8):1866. DOI: 10.3390/nu11081866
22. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(5):1132–7. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90235-S
23. Saadjan AY, Gerolami V, Giorgi R, Mercier L, Berge-Lefranc J-L, Paganelli F et al. Head-up tilt induced syncope and adenosine A2A receptor gene polymorphism. *European Heart Journal*. 2009;30(12):1510–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp126
24. Brignole M, Iori M, Solari D, Bottoni N, Rivasi G, Ungar A et al. Efficacy of theophylline in patients with syncope without prodromes with normal heart and normal ECG. *International Journal of Cardiology*. 2019;289:70–3. DOI: 10.1016/j.ij-card.2019.03.043
25. Brignole M, Gropelli A, Brambilla R, Caldara GL, Torresani E, Parati G et al. Plasma adenosine and neurally mediated syncope: ready for clinical use. *EP Europace*. 2020;22(6):847–53. DOI: 10.1093/europace/ea0070

Mehmet Kaplan¹, ErtanVuruskan¹, Gokhan Altunbas¹, Fethi Yavuz², Gizem Ilgın Kaplan³, Irfan Veysel Duzen¹, Mert Deniz Savcilioğlu¹, Sima Annac⁴, Nurbanu Bursa⁵, Mehmet Murat Sucu¹

¹ Gaziantep University School of Medicine, Department of Cardiology Gaziantep, Turkey

² Adiyaman University School of Medicine, Department of Cardiology Adiyaman, Turkey

³ Ersin Arslan Training& Research Hospital, Department of Internal Medicine Gaziantep, Turkey

⁴ Hasan Kalyoncu University, Faculty of Health Sciences Gaziantep, Turkey

⁵ Hacettepe University, Department of Statistics Ankara, Turkey

GERIATRIC NUTRITIONAL RISK INDEX IS A PREDICTOR OF RECURRENT PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH NON-ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

<i>Aim</i>	To investigate the relationship between malnutrition and follow-up cardiovascular (CV) events in non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).
<i>Material and methods</i>	A retrospective study was performed on 298 patients with NSTEMI. The baseline geriatric nutritional risk index (GNRI) was calculated at the first visit. The patients were divided into three groups according to the GNRI: >98, no-risk; 92 to ≤98, low risk; 82 to <92, moderate to high (MTH) risk. The study endpoint was a composite of follow-up CV events, including all-cause mortality, non-valvular atrial fibrillation (NVAf), hospitalizations, and need for repeat percutaneous coronary intervention (PCI).
<i>Results</i>	Follow-up data showed that MTH risk group had significantly higher incidence of repeat PCI and all-cause mortality compared to other groups (p<0.001). However, follow-up hospitalizations and NVAf were similar between groups (p>0.05). The mean GNRI was 84.6 in patients needing repeat PCI and 99.8 in patients who did not require repeat PCI (p<0.001). Kaplan Meier survival analysis showed that patients with MTH risk had significantly poorer survival (p<0.001). According to multivariate Cox regression analysis, the MTH risk group (hazard ratio=5.372) was associated with increased mortality.
<i>Conclusion</i>	GNRI value may have a potential role for the prediction of repeat PCI in patients with NSTEMI.
<i>Keywords</i>	Malnutrition; non-ST segment myocardial infarction; recurrent intervention
<i>For citation</i>	Mehmet Kaplan, ErtanVuruskan, Gokhan Altunbas, Fethi Yavuz, Gizem Ilgın Kaplan, Irfan Veysel Duzen et al. Geriatric nutritional risk index is a predictor of recurrent percutaneous coronary intervention in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(8):60–67. [Russian: Мехмет Каплан, Эртан Варушкан, Гохан Алтунбас, Феор Явуз, Гизем Илгин Каплан, Ирфан Весел Дужен и др. Возрастной индекс нутритивного риска является предиктором повторного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. <i>Кардиология</i> . 2021;61(8):60–67]
<i>Corresponding author</i>	Mehmet Kaplan. E-mail: kardiomehmet27@hotmail.com

Introduction

The global, elderly population (>65 yrs) has gradually increased over the past few decades. Several studies have revealed malnutrition in older people who are at risk of acute and chronic diseases [1]. Malnutrition may increase the risk of illness, prolong hospitalization, and significantly contribute to morbidity and mortality in the elderly [1]. Although malnutrition also has been reported to be associated with a high rate of mortality in patients with heart failure (HF) [2], few studies that evaluated the relationship between malnutrition and various types of cardiovascular (CV) events.

The geriatric nutritional risk index (GNRI), which is calculated using both plasma albumin and body mass index (BMI), is a tool for evaluating nutrition-

related risk [3]. This simple and practical assessment tool might be useful for predicting CV events in HF patients [4]. Malnutrition is also an independent risk factor for mortality, with several reports showing that GNRI correlated with malnutrition and mortality in patients with CV disease, requiring hemodialysis, or with peripheral arterial disease (PAD) [5–7]. These results indicate that GNRI may be a powerful predictor for clinical outcome in various diseases, so it might potentially be used widely in clinical practice.

However, the possible relationship between GNRI and non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) has not been mentioned in the literature. In this study, we evaluated the relationship between GNRI of NSTEMI patients during the follow-up period and:

- 1) mortality,
- 2) development of non-valvular atrial fibrillation (NVAF),
- 3) hospitalization for angina pectoris,
- 4) repeat percutaneous coronary intervention (RPCI).

Material and methods

Study population

Between 1 January 2015 and 31 December 2017, 1523 patients diagnosed with NSTEMI were admitted to our coronary intensive care unit. According to the current European Society of Cardiology (ESC) guideline in this data registry, only 298 patients from the NSTEMI patient group were included in our study in accordance with the criteria [8] listed below. The follow-up period extended until 31 December 2020.

Criteria for inclusion in the study:

- 1) Diagnosis of NSTEMI according to ESC criteria;
- 2) Complete demographic, laboratory, and follow-up data;
- 3) Percutaneous coronary intervention (PCI) performed on at least one responsible coronary vessel;
- 4) Discharged with cure;
- 5) Age between 65 and 90 yrs;
- 6) Left ventricular ejection fraction (LVEF) greater than 50%;
- 7) Normal sinus rhythm and no history of NVAF;
- 8) Having any disease requiring drug usage other than diabetes mellitus (DM), coronary artery disease, and hypertension (HT).

Criteria for exclusion from the study:

- 1) ST elevation, albeit temporarily;
- 2) LVEF <50%;
- 3) If coronary angiography was not planned;
- 4) Medical treatment or surgical decisions without PCI;
- 5) Cardiac surgery following STEMI with or without complications;
- 6) Presence of moderate to severe valvular heart disease;
- 7) History of atrial or ventricular arrhythmias;
- 8) History of electrical ablation;
- 9) Age <65 yrs;
- 10) Chronic liver or chronic kidney disease;
- 11) Presence of active infection;
- 12) Pregnancy.

Data collection

Baseline clinical data were collected for each patient. Patient information collected at discharge included medical history, laboratory test results, echocardiographic findings, prescriptions. These data were recorded in a computer database. Blood hemoglobin, sodium, serum creatinine, plasma brain natriuretic peptide (BNP), albumin, total cholesterol, and C reactive protein

(CRP) were measured. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the following formula: $eGFR = 194 \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \times \text{age in years}^{-0.287}$ for male patients. The adjusted eGFR value for female patients was calculated using the following formula: $eGFR \text{ female} = eGFR \times 0.739$ [9]. The BMI was calculated as body weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Demographic properties and comorbidities were identified from the patients' hospital records and the physical examination at the time of presentation. We used standard definitions for risk factors, as described in current guidelines. HT was defined as a systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mm Hg, diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mm Hg, or current use of antihypertensive medication [10]. Diabetes mellitus (DM) was defined as a fasting serum glucose ≥ 126 mg/dl, hemoglobin-A1C $\geq 6.5\%$, or the use of blood glucose-lowering agents [11]. The standards of the American Society of Echocardiography were used for all measurements. Heart failure (HF) was defined as a LVEF below 50% [12]. According to the 2020 ESC current guidelines, those who were diagnosed with NSTEMI and who were discharged after successful PCI performed on at least one coronary vessel formed the study group [8]. The study was approved by the local Institutional Review Board.

Assessment of nutritional status using the GNRI

The GNRI was developed by Bouillanne et al. [3] as a screening tool for malnutrition in a hospital population. In the present study, the GNRI was calculated from serum albumin and BMI obtained at discharge. We adopted Kinugasa's method [13]: $GNRI = 14.89 \times \text{serum albumin (g/dl)} + 41.7 \times (\text{BMI}/22)$. BMI/22 was set to 1 if the patient's BMI/22 was greater than 1.

Grouping of patients

The patients were classified into different risk groups based on their GNRI, according to the classification of Bouillanne et al. [3]:

- 1) GNRI >98, no-risk group;
- 2) GNRI 92 to ≤ 98 , low nutrition-related risk group;
- 3) GNRI 82 to <92, moderate to high (MTH) nutrition-related risk group;
- 4) GNRI <82, high nutrition-related risk group.

The patients were divided into three groups based on the GNRI values because the number of patients with GNRI values <82 was too small to be analyzed: Group I, no-risk group; Group II, low nutrition-related risk group; Group III, MTH nutrition-related risk group.

Follow-up data

The eligible patients were re-evaluated by 6-mo intervals. 1325 patients whose detailed data could not be re-

rievered were excluded from the study. Follow-up data were obtained from the hospital or health center registry, clinical notes, or by telephone surveys conducted by two cardiologists. Complete follow-up was achieved only for 298 patients, including all-cause mortality, NVAf, NSTEMI related hospitalizations, and need for repeat PCI (RPCI). Hospitalization was defined as staying in the hospital ≥ 2 days for anginal symptoms, especially for chest pain.

Statistical analyses

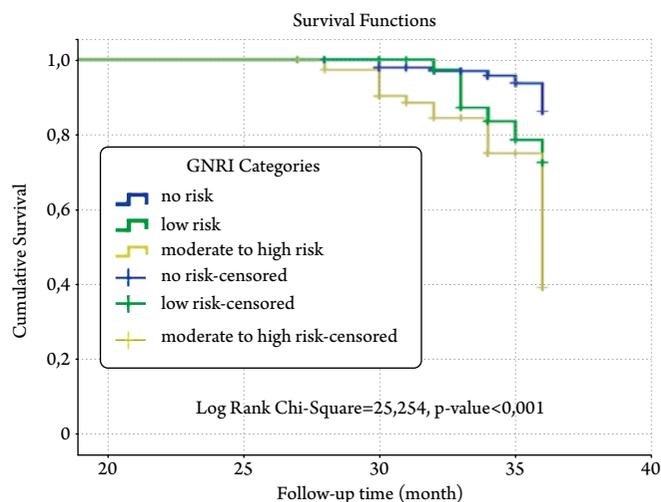
Statistical analyses were carried out using SPSS 23 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normal distribution of data was evaluated by using Shapiro–Wilk test or Kolmogorov–Smirnov test according to sample size. Baseline characteristics are presented as mean \pm standard deviation if normally distributed or as median (quartile deviation) if not normally distributed, and categorical variables are presented as percentages. For analysis of categorical variables, Pearson Chi–Square or Fisher exact test was used. For analysis of continuous variables, Mann–Whitney u, one-way ANOVA or Kruskal–Wallis tests were used, depending on the normality of the data. Kaplan–Meier curves were plotted, and after checking the assumption of proportional hazards, a log-rank test was used to investigate the association between survival and GNRI levels. Additionally, GNRI levels used as predictors in Cox proportional hazard regression and binary logistic regression analyses. Finally, receiver operating characteristic (ROC) analysis was applied to determine the optimal cut-off value of the GNRI associated with RPCI, i.e., having or not RPCI, and mortality with the Youden J index. For all analyses, a two-sided $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

The study included approximately 3-yr follow-up data of 298 patients hospitalized for NSTEMI. The patients were classified into risk groups based on their GNRI, as follows: GNRI > 98 , no-risk; GNRI 92 to ≤ 98 , low risk; GNRI 82 to < 92 , MTH risk. Baseline demographic, laboratory, and follow-up findings of the groups are shown in Table 1. No significant differences ($p > 0.05$) were found between the groups in terms of DM, HT, smoking, chronic kidney injury (CKI), history of PCI, or coronary bypass graft surgery (CABG).

Follow-up data showed that the MTH risk group had significantly higher incidence of RPCI compared to patients in low and no risk groups ($p < 0.001$). Also, mortality was significantly higher among patients in the MTH risk group compared to the low and no risk groups ($p < 0.001$). However, number of hospitalizations and follow-up NVAf were similar between groups ($p > 0.05$).

Figure 1. Kaplan–Meier survival curves according to GNRI levels



Participants with moderate to high nutritional risk had a significantly worse survival than Participants with low risk and without nutritional risk.

Patients need for RPCI ($n=46$) or no need for RPCI ($n=252$, $p=0.016$) had similar rates of DM, HT, smoking, CKI, and CABG (Table 2). LVEF were similar between groups ($p > 0.05$). Patients who needed RPCI had significantly lower albumin and BMI values ($p < 0.001$). Other laboratory values were similar ($p > 0.05$). Mean GNRI was 84.6 in those patients needing RPCI patients and 99.8 in patients without RPCI ($p < 0.001$). Patients needing RPCI had significantly higher mortality compared to those patients that did not need RPCI ($p < 0.001$). However, the number of hospitalizations and the follow-up NVAf were similar between patients with and without RPCI ($p > 0.05$).

Kaplan Meier survival analysis, based on GNRI values, showed that patients with MTH risk had significantly poorer survival compared to patients without nutritional risk ($p < 0.001$) (Figure 1). In the multivariate Cox regression analysis, the MTH risk group was associated with increased mortality (hazard ratio (HR) = 5.372, Table 3).

The effects of GNRI, age, sex, chronic diseases, cardiological statements, geriatric conditions on the odds ratio of RPCI were examined by binomial logistic regression analysis with forward variable selection, and only GNRI levels were found to be statistically significant (Table 4). In this analysis, patients with no risk level were set as the reference category. According to Table 4, when the patient was in the MTH risk group, he or she was 28 times more likely to belongs to the RPCI group than belonging to the non- RPCI group. AOC analyses for prediction of need for RPCI and for mortality are shown in Figure 2. For prediction of RPCI, the GNRI cut-off value of 94.55 had 89.1% sensitivity and 76.2% specificity; for the prediction of mortality, the GNRI cut-off value of 90.68 had 59% sensitivity and 82.6% specificity in the ROC curve analyses.

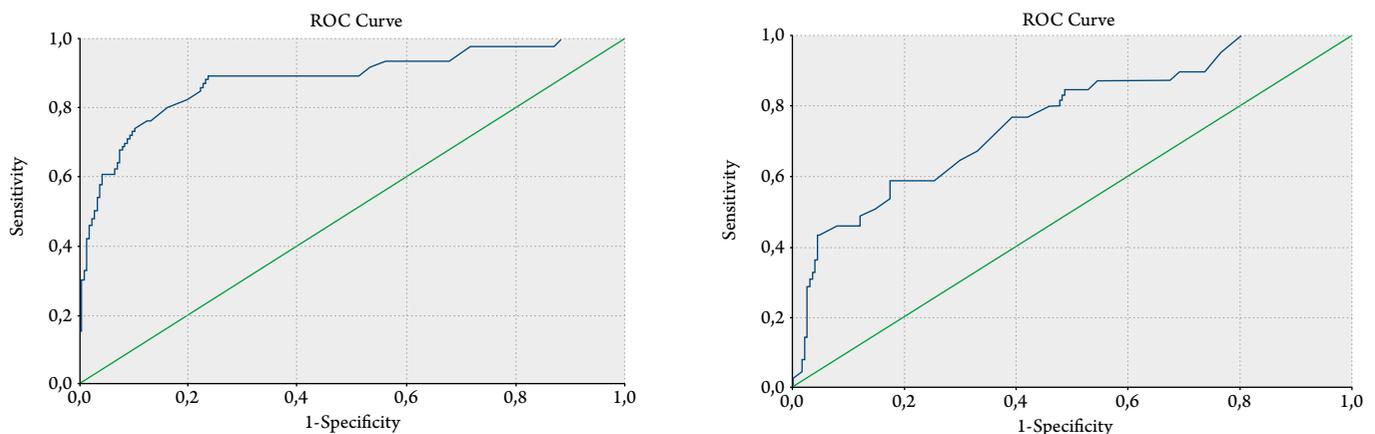
Table 1. Baseline and follow-up patient characteristics for the GNRI levels

Variables	Overall (n=298)	No risk (n=160)	Low risk (n=60)	MTH risk (n=78)	p-value
Age (yrs)	71.5±3	72.1±3	70±4	70.2±3	0.568
Sex (male, %)	217 (72.8%)	117 (73.1%)	42 (70%)	58 (74.4%)	0.843
Weight (kg)	79±7.2	79±7.4	80±7.5	79±7.2	0.593
BMI	26.1±1.5	27.6±1.9	26.1±1.5	25.1±1.2	<0.001*
Diabetes Mellitus (n, %)	126 (42%)	68 (42.1%)	22 (36%)	37 (47.4%)	0.341
Hypertension (n, %)	146 (49.0%)	75 (46.8%)	30 (50%)	40 (51.1%)	0.658
Smoking (n, %)	127 (42.6%)	67 (41.9%)	29 (48.3%)	31 (39.7%)	0.577
CABG (n, %)	29 (9.7%)	10 (6.3%)	7 (11.7%)	12 (15.4%)	0.071
PCI History (n, %)	109 (36.6%)	64 (40.0%)	25 (41.7%)	37 (47.4%)	0.216
CKI (n, %)	20 (6.7%)	10 (6.3%)	3 (5%)	7 (9%)	0.640
Hemodialysis (n, %)	4 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	0.409
LVEF (%)	52±1	51±1	53±3	52±2	0.110
Hemoglobin (g/dl)	13.9±1.3	13.9±1.9	14±1.8	13.8±1.8	0.663
Plasma fasting glucose (mg/dl)	131±42	132±47	137.5±39	138.5±41	0.900
Albumin (g/dl)	3.2±0.3	3.4±0.3	3±0.3	2.8±0.3	<0.001*
Creatinine (mg/dl)	0.82±0.1	0.80±0.2	0.82±0.1	0.80±0.2	0.660
eGFR (ml/min)	92±14	92±13	91±14	89±15	0.202
ALT (IU/l)	22±7	22.5±7	20.5±7	23±7	0.890
AST (IU/l)	29.5±11	29.5±10	25.5±11	33±14	0.137
LDL (mg/dl)	134±20	133±21	129±31	137±19	0.637
Triglycerides (mg/dl)	157.5±57	158±61	159±68	155±72	0.524
HDL (mg/dl)	41±7	40±7	41±7	41.3±10	0.977
BNP (pg/ml)	768 (827)	588 (781.3)	942 (1071)	1090 (913.2)	0.173
Troponin (ng/ml)	675±217	620±373	562±285	1171±515	0.152
CRP (mg/l)	5.5±4	5.7±4	5±5	5±5	0.858
Follow-up (mo)	32.9±2.5	33.2±2.5	32.1±3	32.4±2.5	0.800
RPCI (n, %)	46 (15.4%)	5 (3.1%)	4 (6.7%)	37 (47.4%)	<0.001*
Follow-up AF (n, %)	74 (24.8%)	31 (19.4%)	20 (33.3%)	23 (29.5%)	0.056
Hospitalization times	3 (1)	3 (1)	3 (1.5)	3 (1.1)	0.445
Mortality (n, %)	39 (13.1%)	9 (5.6%)	7 (11.7%)	23 (29.5%)	<0.001*
GNRI	98±6	101.8±3	94.7±1.5	85±3.6	<0.001*

Baseline and follow-up characteristics are presented as mean±standard deviation or median (quartile deviation), and categorical variables are presented as percentages. GNRI, geriatric nutritional risk index; RPCI: Repeat PCI; MTH, moderate to high; CABG, coronary artery bypass graft surgery; PCI, percutaneous coronary intervention; AF, atrial fibrillation; HF, heart failure; CKI, chronic kidney injury; LVEF, left ventricle ejection fraction; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; BNP, brain natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein.

* – statistically significant, p<0.05.

Figure 2. ROC curve of GNRI according to RPCI and mortality, from left to right



AUC, area under the curve; ROC, receiver operating characteristic. For RPCI, AUC=0.881 (p<0.001), cut-off value = 94.55 with 89.1% sensitivity and 76.2% specificity. For mortality, AUC=0.762 (p<0.001), cut-off value = 90.68 with 59% sensitivity and 82.6% specificity.

Table 2. Baseline and follow-up characteristics for RPCI and non-RPCI

Variables	Non- RPCI (n=252)	RPCI (n=46)	p-value
Age (yrs)	71.5±3	71.5±3.5	0.908
Sex (male, %)	182 (72.2%)	35 (76.1%)	0.853
Weight (kg)	80±7.5	78.5±9.6	0.131
BMI	26.3±1.2	25.2±1.1	<0.001*
Diabetes Mellitus (n, %)	101 (40.1%)	24 (52.2%)	0.341
Hypertension (n, %)	123 (48.8%)	21 (45.7%)	0.658
Smoking (n, %)	110 (43.7%)	17 (37%)	0.577
CABG (n, %)	23 (9.1%)	6 (13%)	0.071
PCI History (n, %)	88 (34.9%)	21 (45.7%)	0.016*
CKI (n, %)	16 (6.3%)	4 (8.7%)	0.640
Hemodialysis (n, %)	2 (0.8%)	2 (4.3%)	0.409
LVEF (%)	52 ±2	51±2	0.144
Hemoglobin (g/dl)	14±1.5	13.7±1.6	0.689
Plasma fasting glucose (mg/dl)	131±42	132±55	0.924
Albumin (g/dl)	3.3±0.3	2.5±0.3	<0.001*
Creatinine (mg/dl)	0.8±0.1	0.8±0.1	0.489
GFR (mL/min)	91±14	93±15	0.907
ALT (IU/l)	22±7	23.5±10	0.696
AST (IU/l)	29±10	30±10	0.558
LDL (mg/dl)	133±19	139.5±18	0.414
Triglycerides (mg/dl)	158.5±57	156.5±56	0.994
HDL (mg/dl)	40±7	41.1±10	0.737
BNP (pg/ml)	747.5 (836)	738 (713)	0.925
Troponin (ng/ml)	820.5±111	846±78	0.127
CRP (mg/l)	5.5±4	5.4±5	0.972
Follow-up (mo)	33±2.5	34±2.5	0.593
Follow-up AF (n, %)	63 (25%)	11 (23.9%)	0.056
Hospitalization times	3 (1)	3 (1)	0.782
Mortality (n, %)	25 (9.9%)	14 (30.4%)	<0.001*
GNRI	99.8±4.5	84.6±5.4	<0.001

RPCI: Repeat PCI; GNRI, geriatric nutritional risk index; MTH, moderate to high; CABG, coronary artery bypass graft surgery; PCI, percutaneous coronary intervention; AF, atrial fibrillation; HF, heart failure; CKI, chronic kidney injury; LVEF, left ventricle ejection fraction; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL-C, low density lipoproteincholesterol; HDL-C, high density lipoproteincholesterol; BNP, Brain natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein.

* – baseline and follow-up characteristics are presented as mean±standard deviation or median (quartile deviation), and categorical variables are presented as percentages.

** – statistically significant, p<0.02.

Table 3. Cox proportional hazard regression analysis for mortality

Variable	Hazard Ratio	95% Confidence Interval of Hazard Ratio	p-value
GNRI Levels			<0.001*
Low risk	2.219	0.826–5.960	0.114
MTH risk	5.372	2.485–11.612	<0.001*

* - statistically significant, p<0.001. GNRI levels were associated with increased mortality as follows: Moderate to high risk (HR=5.372).

Discussion

In this study, we found that GNRI values had predictive value for RPCI in patients with NSTEMI. Stent thrombosis and stent restenosis are two of the scenarios that occur in cases of acute coronary syndrome. They require RPCI. We think that the predictive relationship between GNRI, which is a simple, easily calculable value, and RPCI is important.

Malnutrition is still under-recognized, and it can be a cause of illness, since it is related to many health problems. Generally, malnutrition is caused, not only by the process of aging itself, but also by the combination of various social, physiological, and health changes that occur with aging. These include lack of social contact and depression that result frequently in deprived nutritional status, morbidity, prolonged hospitalization, increased health care cost, and reduced quality of life among the elderly population [14, 15]. Thus, management and preventive steps to overcome the deterioration of the health and well-being among the elderly are crucial, and performing nutritional screening and assessment are important.

Chronic inflammation is the main cause of coronary atherosclerosis, and occurrence of NSTEMI is accompanied by increased inflammation. Inflammatory states that are associated with the disease lead to increased production of catabolic cytokines, increased muscle catabolism, and decreased appetite, resulting in a negative effect on plasma albumin. Therefore, a reduction in albumin and body index can be a consequence of poor nutritional status or of inflammation [16]. The GNRI is said to identify potential patients requiring nutritional support. It appears that the GNRI is practical and provides a reliable nutritional assessment of the elderly in most health care [17].

Recent epidemiological studies used the GNRI to predict outcomes of cardiovascular disease (CVD), and they showed that the GNRI score was independently associated with CV events in HF patients [18]. Evidence supporting a lower GNRI at discharge as a significant predictor of all-cause death in patients hospitalized with HF includes a per point increase in the GNRI that was associated with a lower risk of all-cause death. The results of the one recent study indicate that screening nutritional status using a GNRI at discharge further refines risk assessment in patients hospitalized with HF [19]. Our results agree with the literature by showing

Table 4. Binomial logistic regression according to RPCI

Variable	β estimates with standard errors	OR	95% Confidence Interval of OR	p-value
GNRI Levels				<0.001*
Low Risk (β1)	0.795±0.689	2.214	0.574–8.540	0.248
MTH Risk (β1)	3.331±0.508	27.976	10.340–75.688	<0.001*

* – statistically significant, p<0.001.

that all-cause death occurred more frequently in NSTEMI patients with major nutrition related risk group.

There are several potential explanations for the relationship between low GNRI and CV events in patients with HF. First, malnutrition, which can be caused by metabolic disorder and chronic inflammation, is a prognostic marker in patients with symptomatic HF and on hemodialysis [6]. Second, consistent with previous reports [13], patients with low a GNRI were more likely to have characteristics of frailty. Frailty represents a state of increased vulnerability to stressors resulting from multisystem dysregulation that accompanies aging and is associated with a higher risk of impaired physical functioning and mortality [20]. Third, the change in HF patients' body composition is important because of the reduction in lean mass and muscle wasting, as defined by the criteria of sarcopenia, that is associated with poor exercise capacity. Indeed, increased malnutrition risk, as assessed by GNRI values, is associated with muscle dysfunction in the elderly [21]. Given that multiple comorbidities often coexist and overlap in patients with HF, lower GNRI values may reflect an advanced phase of systemic illness, contributing to the progression of HF. Also in our study, all-cause mortality in the NSTEMI group was higher in the low GNRI group, and we think that this difference was due to conditions similar to HF.

In recent years, the relationship between CV diseases and GNRI has been examined. In one study, Cereda et al. [22] investigated the impact of the GNRI, length of stay in the hospital, and weight loss during hospitalization in elderly patients and found that the GNRI could predict all-cause and CV mortality. In another study, Kinugasa et al. [13] reported that malnutrition assessed by the GNRI on admission was an independent determinant of long-term death in acute HF with preserved EF. One retrospective study confirmed that the GNRI score is an independent risk factor for CV mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Thus, the GNRI score may be used to risk stratify patients with STEMI in the emergency room, with respect to short- and long-term outcomes at an early disease stage, and to identify those who would benefit from further assessment of nutritional status and possibly from nutritional intervention [19]. Mortality was higher in the MTH risk group, similar to the results of the current study, but additionally, the current finding of higher RPCI in the MTH risk group is valuable. In all groups, the significant lower GNRI in patients with RPCI is remarkable, which is one of the important results of this study.

In the studies of Keskin et al. [23] and Yoo et al. [24], the incidence of cardiogenic shock, malignant dysrhythmia, and mortality was significantly higher in patients with a risk of malnutrition. It should be noted

that a GNRI score of 98 or lower was significant in terms of increased incidence of CV events and mortality. Also Masatoshi et al. [4] stated that a low GNRI represented an independent predictor of major adverse cardiac events (MACE) in HF patients. In our study, 80 percent of the patients who underwent RPCI in the NSTEMI group were in the MTH risk group.

In the literature, the relationship with GNRI has been investigated in diseases associated with inflammation. The GNRI was developed as a screening tool to assess not only the nutritional but also the inflammatory status of older in patients. The GNRI has been shown to correlate well with indicators of inflammation and length of hospitalization [25]. Apart from that, Matsuo et al. [26] in a current study stated that patients with severe PAD and lower GNRI had severe systemic atherosclerosis leading to higher mortality. GNRI was found to be an independent predictor of MACE and MACE plus limb events (MACLE) in patients with PAD. A simple and practical assessment of GNRI may be useful for predicting long-term outcomes in patients with PAD.

Coexistence of atherosclerosis and inflammation is a known fact. MACE was always high in HF, PAD, and STEMI groups with low GNRI. With regard to NSTEMI patients, our study will contribute to the literature, and the correlation of RPCI with low GNRI values may contribute to clinical approaches. We think that it is important that the simple and easily calculable GNRI predicts RPCI in elderly patients who are fragile. Further research is required to determine if nutritional interventions aimed improving GNRI provide a survival benefit or slows the progression of symptoms in malnourished NSTEMI patients.

In conclusion, our findings suggest that the GNRI is a strong predictor for all-cause mortality and recurrent interventions in NSTEMI patients.

Study Limitations

The small sample size is the main limitation of this study.

Informed consent

The study protocol was approved with registration number of 2020-107 by the ethics committee of Gaziantep University.

Funding

This study was not financially supported by any external agency.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 01/05/2021

REFERENCES

- DiMaria-Ghalili RA, Amella E. Nutrition in Older Adults: Intervention and assessment can help curb the growing threat of malnutrition. *American Journal of Nursing*. 2005;105(3):40–50. DOI: 10.1097/0000446-200503000-00020
- Lin H, Zhang H, Lin Z, Li X, Kong X, Sun G. Review of nutritional screening and assessment tools and clinical outcomes in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2016;21(5):549–65. DOI: 10.1007/s10741-016-9540-0
- Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulobel I, Vincent J-P, Nicolis I et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(4):777–83. DOI: 10.1093/ajcn/82.4.777
- Masatoshi M, Takashi M, Hirohiko M, Yasushi U, Hitoshi N, Kuni-hiko S et al. Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Cardiovascular Events in Patients at Risk for Heart Failure. *Circulation Journal*. 2018;82(6):1614–22. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0255
- Davenport DL, Xenos ES, Hosokawa P, Radford J, Henderson WG, Endean ED. The influence of body mass index obesity status on vascular surgery 30-day morbidity and mortality. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;49(1):140–147.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.08.052
- Takahashi H, Ito Y, Ishii H, Aoyama T, Kamoi D, Kasuga H et al. Geriatric nutritional risk index accurately predicts cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients. *Journal of Cardiology*. 2014;64(1):32–6. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.10.018
- Yokoyama M, Watanabe T, Otaki Y, Watanabe K, Tushima T, Sugai T et al. Impact of Objective Malnutrition Status on the Clinical Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease Following Endovascular Therapy. *Circulation Journal*. 2018;82(3):847–56. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0731
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2020;32(23):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K et al. Revised Equations for Estimated GFR From Serum Creatinine in Japan. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(6):982–92. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.034
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S11–66. DOI: 10.2337/dc13-S011
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Yanagihara K et al. Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Functional Dependency and Mortality in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation Journal*. 2013;77(3):705–11. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-1091
- Amarya S, Singh K, Sabharwal M. Changes during aging and their association with malnutrition. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2015;6(3):78–84. DOI: 10.1016/j.jcgg.2015.05.003
- Ozga E, Malgorzewicz S. Assessment of nutritional status of the elderly. *Geriatrics*. 2013;7:1–6. [Av. at: https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/201302_Geriatrics_005.pdf]
- Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The Biological Role of Inflammation in Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(6):631–41. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.023
- Abd-El-Gawad WM, Abou-Hashem RM, El Maraghy MO, Amin GE. The validity of Geriatric Nutrition Risk Index: Simple tool for prediction of nutritional-related complication of hospitalized elderly patients. Comparison with Mini Nutritional Assessment. *Clinical Nutrition*. 2014;33(6):1108–16. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.12.005
- Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S et al. The prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiology*. 2013;62(5):307–13. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.05.007
- Jia Y, Gao Y, Li D, Cao Y, Cheng Y, Li F et al. Geriatric Nutritional Risk Index Score Predicts Clinical Outcome in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2020;35(6):E44–52. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000674
- Nadruz W, Kitzman D, Windham BG, Kucharska-Newton A, Butler K, Palta P et al. Cardiovascular Dysfunction and Frailty Among Older Adults in the Community: The ARIC Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017;72(7):958–64. DOI: 10.1093/gerona/glw199
- Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(11):1580–7. DOI: 10.1002/ehf.1304
- Cereda E, Klersy C, Pedrolli C, Cameletti B, Bonardi C, Quarleri L et al. The Geriatric Nutritional Risk Index predicts hospital length of stay and in-hospital weight loss in elderly patients. *Clinical Nutrition*. 2015;34(1):74–8. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.01.017
- Keskin M, Hayiroğlu Mİ, Keskin T, Kaya A, Tathsu MA, Altay S et al. A novel and useful predictive indicator of prognosis in ST-segment elevation myocardial infarction, the prognostic nutritional index. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2017;27(5):438–46. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.01.005
- Yoo SH, Kook HY, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH. Influence of undernutrition at admission on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiology*. 2017;69(3):555–60. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.05.009
- Gärtner S, Kraft M, Krüger J, Vogt LJ, Fiene M, Mayerle J et al. Geriatric nutritional risk index correlates with length of hospital stay and inflammatory markers in older inpatients. *Clinical Nutrition*. 2017;36(4):1048–53. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.06.019
- Matsuo Y, Kumakura H, Kanai H, Iwasaki T, Ichikawa S. The Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Long-Term Survival and Cardiovascular or Limb Events in Peripheral Arterial Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2020;27(2):134–43. DOI: 10.5551/jat.49767

Сережина Е.К., Обрезан А.Г.

ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

ЗНАЧИМОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Систематический обзор, в основе которого лежат 19 работ, опубликованных на ресурсах Elsevier, PubMed, Embase, Scopus, найденных по ключевым словам на английском языке: LA strain (Left atrial strain – деформация ЛП), STE (спектральная следающая эхокардиография), HF (сердечная недостаточность), HFpEF (СНсФВ), освещает результаты и выводы исследований по возможности применения эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия (ЛП) в режиме 2D для ранней диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в повседневной клинической практике. Анализ результатов включенных в обзор исследований показал значимое снижение всех функций ЛП у пациентов с СНсФВ. Кроме того, многие работы продемонстрировали ассоциацию между снижением показателей деформации ЛП и пожилым возрастом, фибрилляцией предсердий, гипертрофией левого желудочка, систолической дисфункцией левого и правого желудочков, диастолической дисфункцией ЛЖ. Таким образом, результаты обзора свидетельствуют о значительных возможностях использования показателей деформации ЛП в оценке ранних стадий как систолической, так и диастолической миокардиальной дисфункции. Необходимо заметить, что ввиду недостаточной изученности функциональных систолических и диастолических индексов ЛП, учитывая их возрастающее значение в диагностике и прогнозе пациентов с СНсФВ, помимо существующих моделей стратификации риска данного заболевания, включающих клинические характеристики и/или другие эхокардиографические данные, эти параметры должны попасть в фокус внимания дальнейших исследований.

Ключевые слова Сердечная недостаточность; эхокардиография; левое предсердие; скорость деформации; спектральная следающая эхокардиография; СНсФВ

Для цитирования Serezhina E.K., Obrezan A.G. The significance of left atrial myocardial deformation assessment by speckle tracking echocardiography in the early diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologiia*. 2021;61(8):68–75. [Russian: Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Значимость эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2021;61(8):68–75]

Автор для переписки Сережина Елена Константиновна. E-mail: zlotnikova.elena.konst@gmail.com

Актуальность

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является сложным и весьма распространенным гетерогенным заболеванием. Так, данная патология встречается у каждого десятого пожилого человека, а ее доля среди всех форм СН превышает 50%, при этом со временем число пациентов, страдающих данным заболеванием, лишь растет [1]. В связи с этим проблема ранней диагностики СНсФВ становится весьма актуальной. Однако следует отметить, что несмотря на большое количество проведенных исследований, международным медицинским сообществом не была выработана единая позиция относительно диагностических критериев данного заболевания. Так, Американская ассоциация кардиологов убеждена, что диагностика СНсФВ должна быть основана на типичных симптомах и признаках СН у пациента с нормальным значением ФВ левого желудочка (ЛЖ), без значительных клапанных аномалий по данным эхокардиографии и других провоцирующих СН факторов [2]. В то же время Европейское общество кардиологов настаивает на наличии диастолической дисфункции, наряду с симптомами и признаками СН,

а также нормальной или умеренно сниженной функции ЛЖ для диагностики СНсФВ [3]. Развитие визуализирующих методик позволяет выявлять новые параметры СНсФВ, которые охарактеризуют ранние проявления данной патологии. Спектральная следающая эхокардиография (Speckle Tracking Echocardiography-STE-) – является информативным, неинвазивным, легко воспроизводимым в амбулаторных условиях методом оценки деформационных свойств миокарда [4].

Цель

В систематическом обзоре представить результаты и выводы исследований по применению эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия (ЛП) в режиме 2D для ранней диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в повседневной клинической практике.

Материал и методы

В основе данного обзора лежат 19 работ, посвященных возможностям и роли эхокардиографической оцен-

ки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике СНсФВ. Был проведен поиск и анализ работ, посвященных теме обзора и опубликованных на ресурсах Elsevier и PubMed, Embase, и Scopus, по ключевым словам: «LA strain, STE, HF, СНсФВ».

Результаты

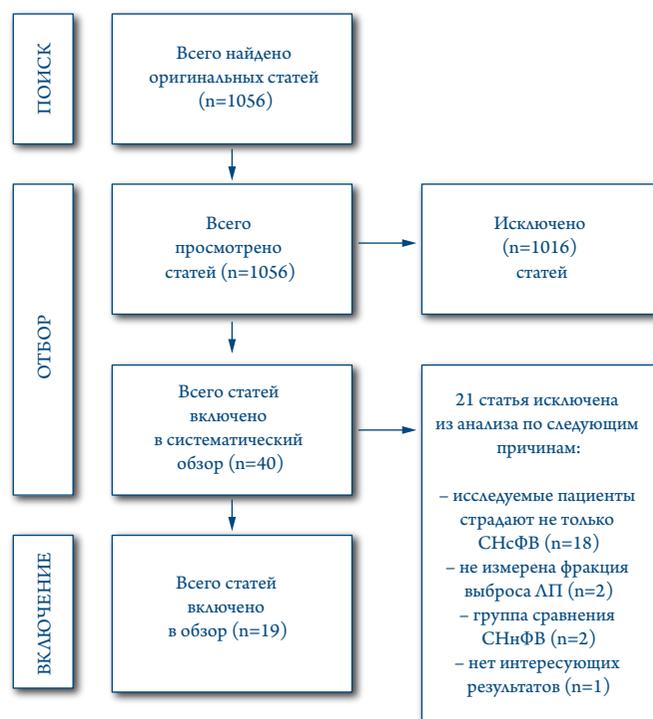
Систематический обзор и выбор исследований изложены в блок-схеме PRISMA (рис. 1). Из 1054 уникальных статей, прошедших скрининг, в окончательный анализ были включены 2 экспериментальных (1 рандомизированное контролируемое и 1 рандомизированное неконтролируемое), 3 ретроспективных и 17 проспективных наблюдательных исследования. Все они, освещенные в нашем анализе, включали в себя 1974 пациента с СНсФВ и 571 здорового исследуемого. Для оценки функции левого предсердия (ЛП) большинство работ использовали эхокардиографию (ЭхоКГ), в то время как только три базировались на данных компьютерной томографии. Семь исследований исключали пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), тогда как средняя доля таковых в остальных работах составляла 24%.

Согласно изученным данным нормальный диапазон деформации ЛП фазы резервуара составляет 38,0–40,8%, для деформации фазы кондуита 20,7–25,2%, а для сократительной деформации – 16–19% [5]. Доказано, что снижение пиковой продольной деформации ЛП менее 17,5% обладает 89% чувствительностью и 55% специфичностью при диагностике СНсФВ [6].

Резервуарная функция ЛП, оцененная в 8 исследованиях, была значимо снижена у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля. Кроме того, 5 исследований показали снижение функции кондуита ЛП у пациентов с СНсФВ, при этом возраст пациента и значение E/e' значимо коррелировали с исследуемым параметром. В то же время насосная функция ЛП была значимо снижена у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля по данным 7 исследований.

Глобальная продольная сократимость миокарда ЛП тесно связана с его фиброзом и деформацией еще до ремоделирования сердечной камеры. STE необходима для раннего выявления повышенного давления в ЛП [5]. В исследовании Morris D. A. с соавт. продемонстрирова-

Рисунок 1. Блок-схема PRISMA, отражающая поиск и работу над литературными источниками для систематического обзора



СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

ли, что параметры деформации ЛП положительно коррелировали с давлением наполнения ЛЖ (митральное E/e' соотношение), в то время как функция ЛП, оцененная как волюметрическим, так и 2-D STE методами – со степенью диастолической дисфункции [7].

Более того, Singh A. с соавт, основываясь на выраженности снижения деформации ЛП, определили степени диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) и выявили их корреляцию с нарушением всех вышеописанных функций ЛП. Так, функции кондуита и резервуарная ухудшались с прогрессией ДДЛЖ как при сравнении между ее степенями, так и между любой степенью ДДЛЖ и группой контроля. Интересно, что насосная функция первоначально увеличивалась у пациентов с ДДЛЖ 1-й степени, однако затем снижалась с прогрессией диастолической дисфункции (табл. 1) [8].

Таблица 1. Взаимосвязь диастолической дисфункции ЛЖ со снижением деформации ЛП

Степень ДДЛЖ	Деформация ЛП, %	Резервуарная функция ЛП, %	Функция кондуита ЛП, %	Насосная функция ЛП, %
0 степень	37±13	131±58	29±15	36±9
1 степень	29±8	125± 48	26±18	39±7
2 степень	22±9	99±66	24±12	28±13
3 степень	13±6	89±27	21±8	15±8

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ЛП – левое предсердие.

Таблица 2. Характеристика исследований параметров ЛП у пациентов с СНСФВ

Автор, год публикации	Тип исследования	СНСФВ, n	Контроль, n	Соотношение возраста, СНСФВ / контроль	Соотношение количества пациентов, СНСФВ / контрольной группы	Наличие ФП, СНСФВ / контроль	Наличие артериальной гипертонии, СНСФВ / контроль	Наличие СА СНСФВ / контроль	ИМТ кг/м ² , СНСФВ / контроль	ФВ ЛЖ, %, СНСФВ / контроль	Наличие ожирения, СНСФВ / контроль	Метод измерения ЛП	СНСФВ критерии	Продолжительность наблюдений, мес
Reddy, 2019 [16]	Перспективное	238	125	68±10/ 58±14	38/44	17/0	90/71	16/29	32,9±7,1/ 28,4±5,5	63±6/ 63±5	-	ЭХОКГ	Клиническая картина. ФВ ЛЖ >50%	-
Telles, 2019 [17]	Перспективное	49	22	69,4±8/ 67±9,9	28,6/22,7	26,5/4,5	67/73	14/23	30,2±5/ 30,3±5,4	62,6±6,1/ 61,4±6,7	51/50	ЭХОКГ	Клиническая картина. ФВ ЛЖ >50%	-
Ли, 2018 [18]	Перспективное	55	33	61±13/ 58±11	45,5/36,4	-	93/-	43/-	-	59,6±6,5/ 62,1±4,4	9	ЭХОКГ	ASE. ФВ ЛЖ >50%	-
Issa, 2017 [19]	Ретроспективное	40	40	72,1±13/ 72,1±12,7	50/50	0	96/98	60/40	32,5±11,3/ 27,7±5,2	62,9±3,56/ 64,3±3,31	-	ЭХОКГ	АССФ/АНА. ФВ ЛЖ >50%	-
Kanagala, 2017 [12]	Перспективное	140	48	73±9/ 73±5	49/50	31/-	91/46	50/0	34±7/ 25±3	56±5/ 58±5	-	КТ	Клиническая картина. ФВ ЛЖ >50%	20,3
Aung, 2017 [20]	Перспективное	38	45	62,5±5,7/ 64,2±6,6	50/53,3	0	60,5/55,6	13,2/13,3	28,1±1,99/ 27,3±1,97	62,9±4,2/ 62,8±4,1	-	ЭХОКГ	ESC. ФВ ЛЖ >50%	-
Von Roeder, 2017 [13]	Перспективное	22	12	65±9/ 58±9	14/75	23/0	96/67	14/3	30,3±4,1/ 26,8±2,6	67±8/ 63±10	-	ЭХОКГ и КТ	Клиническая картина. Диагностическая дисфункция по ЭХОКГ. ФВ ЛЖ >50%	-
Sugimoto, 2017 [21]	Перспективное	20	32	72,6±10,3/ 56,5±14,6	40/38	0	74/66	42/6	28,3±5/ 25,6±4,3	56±11/ 67±6	-	ЭХОКГ	ESC. LVEF >50%	-
Вутси, 2016 [22]	Перспективное	74	29	61±8/ 56±9	28,44	9,9/-	84,6/-	54,6/-	29,7±4/ 27±3,7	61,4±8/ 61±10	-	ЭХОКГ	Клиническая картина. ФВ ЛЖ >50%	-
Freed, 2016 [23]	Ретроспективное	308	0	65±13	36	25	75	30	31,5±8,6	61,0±6,4	50	ЭХОКГ	Framingham	13,8

Таблица 2 (продолжение). Характеристика исследований параметров ЛП у пациентов с СНсФВ

Автор, год публикации	Тип исследования	Число СНсФВ	Контроль	Соотношение возраста, СНсФВ / контроль	Соотношение количества пациентов, СНсФВ / контрольной группы	Наличие ФП, СНсФВ / контроль	Наличие аргеральной гипертензии, СНсФВ / контроль	Наличие СА СНсФВ / контроль	ИМТ кг / м ² , СНсФВ / контроль	ФВ ЛЖ, %, СНсФВ / контроль	Наличие ожирения, СНсФВ / контроль	Мета измерения ЛП	СНсФВ критерии	Продолжительность наблюдений, мес.
Hung, 2016 [24]	Ретроспективное	40	27	61±10,2 / 57,5±7,7	47,5 / 59	-	-	-	26,2±2,6 / 24,6±2	-	-	ЭХОКГ	ФВ ЛЖ >50%	33,5
Sanchis, 2016 [25]	Проспективное	74	46	76,6±7,2 / 71,3±11,4	26,7 / 23,9	39,2 / 0	86,5 / 63	23 / 11	-	59,8±5,2 / 60,8±3,7	-	ЭХОКГ	ESC. ФВ ЛЖ ≥45%	44,4
Santos, 2016 [6]	Рандомизированное	357	-	68,9±7,9	43,3	21,6	93	41,6	32,9 / 7,1	60,4±7,7	59,8	ЭХОКГ	ФВ ЛЖ ≥45%	31
Melevskiy, 2015 [26]	Ретроспективное	101	40	-	71±10 / 63±7	42 / 47	42 / 0	93 / 57	47 / 0	62±5,9 / 62±4,3	-	ЭХОКГ	Framingham. ФВ ЛЖ >50%	-
Wang, 2015 [27]	Проспективное	80	0	-	66±8	64	0	47	27,3	63	-	ЭХОКГ	ESC. ФВ ЛЖ >50%	36
Santos, 2014 [28]	Рандомизированное	135	40	70±9 / 68±6	39 / 32	23 / -	92 / 0	35 / 0	29,6±5,7 / 25,2±3,7	59±7 / 60±3	-	ЭХОКГ	XCHII-IV ФК, BNP >400 пг / мл, ФВ ЛЖ ≥45%	-
Kowallick, 2014 [14]	Проспективное	10	10	69,7 / 40,6	70,50%	0	-	-	-	63,6±3 / 67,4±6,4	-	КТ	ESC. ФВ ЛЖ >50%	-
Morris, 2015 [7]	Проспективное	377	329	69,9±9,2 / 36,1±12,7	53,4%	-	-	-	28,6±5,1 / 22,4±2,5	62,7±6,7 / 63,6±5,7	-	ЭХОКГ	LDD, ФВ ЛЖ >50%	-
Al Saikhan, 2019 [15]	Проспективное	171	37	62±13 / 59±10	64,3%	11 / -	-	-	27,1±5,3 / 26,1±4,4	54,9±5,3 / 66,2±5,7	-	ЭХОКГ	ФВ ЛЖ ≥45% / ГЛЖ / ГЛП	-

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрилляция предсердий, BNP – натрийуретический пептид, СА – сахарный диабет, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ГЛП – гипертрофия левого предсердия, ESC – критерии Европейского кардиологического общества, ACC / AHA / ASE – критерии американских кардиологических обществ, LDD – проба с низкими дозами добутамина КТ – компьютерная томография, XCHN – хроническая сердечная недостаточность.

Важно заметить, что при использовании инвазивного измерения конечного диастолического давления ЛП было доказано, что данные деформации ЛП являются более точными предикторами его повышения более 12 мм рт. ст., чем широко используемое отношение E/e' [9]. Другое исследование продемонстрировало более высокую эффективность и диагностическую значимость деформации ЛП в выявлении повышенного давления наполнения ЛЖ и его диастолической дисфункции по сравнению с ФВ ЛП, индексом объема ЛП и E/e' в зависимости от ФВ ЛЖ [10].

Более того, была выявлена положительная корреляция между данными STE ЛП и компьютерной томографии с отслеживанием маркированных патернов миокарда – количественным методом оценки движения вокселей тканей на стандартных снимках без стационарной прецессии [11–14].

Кроме того, Al Saikhan L. С соавт. показали, что более низкие показатели пиковой продольной деформации ЛП коррелируют с более высоким уровнем NT-pro-BNP [15].

Таким образом, все рассмотренные исследования, посвященные оценке основных параметров ЛП и использовавшие параметр деформации, показали значимое снижение всех функций данной камеры сердца у пациентов с СНсФВ по сравнению с группой контроля. Кроме того, многие исследования продемонстрировали, что сниженные показатели деформации ЛП чаще ассоциировались с пожилым возрастом, фибрилляцией предсердий, гипертрофией ЛЖ, систолической дисфункцией левого и правого желудочков, диастолической дисфункцией ЛЖ. Характеристики проведенных исследований, а также участвующих в них пациентов приведены в таблице 2.

Таблица 3. Критерии СНсФВ

Большие критерии	Малые критерии
e' септальная <7 см/с или e' латеральная <10 см/с, у лиц моложе 75 лет; e' септальная <5 см/с или e' латеральная <7 см/с, у лиц старше 75 лет.	Соотношение E/e' в пределах от 9 до 14
Соотношение $E/e' \geq 15$	Снижение глобальной продольной сократимости ЛЖ <16%
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с	Индекс объема ЛП в пределах 29–34 мл/м ² при синусовом ритме и 34–40 мл/м ² при фибрилляции предсердий
Давление в легочных венах более 35 мм рт. ст.	ИММЛЖ ≥ 115 г/м ² у мужчин и ≥ 95 г/м ² у женщин
Повышение индекса объема ЛП >34 мл/м ² при синусовом ритме и >40 мл/м ² при фибрилляции предсердий	Повышение уровня NT-proBNP в пределах 125–220 пг/мл или BNP в пределах 35–80 пг/мл при синусовом ритме, или повышение уровня NT-proBNP в пределах 375–660 пг/мл или BNP в пределах 105–240 пг/мл при фибрилляции предсердий.
ИММЛЖ ≥ 149 г/м ² у мужчин и ≥ 122 г/м ² у женщин	–
Повышение уровня NT-proBNP более 220 пг/мл или BNP более 80 пг/мл при синусовом ритме, или повышение уровня NT-proBNP более 660 пг/мл или BNP более 240 пг/мл при фибрилляции предсердий.	–

e' – ранняя пиковая диастолическая скорость релаксации миокарда, E – ранняя диастолическая скорость трансмитрального кровотока, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, BNP – натрийуретический пептид.

Обсуждение

Как известно, в основе патофизиологического механизма СНсФВ лежит диастолическая дисфункция ЛЖ. Диастола – важный компонент сердечного цикла, в течение которого происходит наполнение ЛЖ, что определяет последующий систолический выброс. Многие факторы способствуют оптимальному наполнению ЛЖ, в том числе венозный возврат, приток крови из малого круга кровообращения в ЛП и его опорожнение в ЛЖ. Нарушение данного процесса увеличивает давление в полости ЛП, что приводит к его дилатации, а следовательно, и к дисфункции миокарда [29]. Помимо механических нарушений ЛП, его эндокринная дисфункция, выражающаяся в снижении синтеза предсердного натрийуретического пептида и/или развитии резистентности к нему, регуляторная недостаточность ЛП (симпатическая перегрузка, избыточный вазопрессин), а также его ремоделирование могут играть роль в реализации сложных патофизиологических механизмов, связанных с дисфункцией ЛП и СНсФВ [30]. Действительно, было показано, что хронически повышенное давление наполнения ЛЖ вызывает эксцентрическую гипертрофию и ремоделирование ЛП, что, в свою очередь, может привести к снижению сократительной способности и, следовательно, к механической предсердной дисфункции в патофизиологии СНсФВ [12, 31].

Поскольку генез СНсФВ различен, в настоящее время не достигнут международный консенсус относительно параметров, однозначно характеризующих ее. Уточним, что в 2019 году Европейским обществом кардиологов были определены большие и малые критерии диагностики СНсФВ, представленные в таблице 3 [32].

При подсчете набранных баллов 1 большой критерий оценивается в 2 балла, а малый – 1 балл. При сумме баллов более 5 диагноз СНсФВ считается верифицированным, в то время как суммарный балл от 2 до 4 требует проведения дополнительных исследований, таких как нагрузочные пробы или инвазивные методики. Если сумма баллов не превышает 1, то диагноз СНсФВ маловероятен [31].

Следует отметить, что существующие параметры неинвазивных методик обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью для точной классификации пациентов с начальными проявлениями СНсФВ. Для выполнения данной задачи в 2D ЭХОКГ в настоящее время используются следующие объемные показатели ЛП:

Полная фракция выброса (ФВЛП)

$$(LA_{\max} - LA_{\min}) / LA_{\max}$$

Индекс растяжения (EI)

$$(LA_{\max} - LA_{\min}) / LA_{\min}$$

Пассивная ФВЛП

$$(LA_{\max} - LA_{\text{pre-a}}) / LA_{\max}$$

Активная ФВЛП

$$(LA_{\text{pre-a}} - LA_{\min}) / LA_{\text{pre-a}}$$

где LA_{\max} – конечно-систолический объем ЛП, LA_{\min} – конечно-диастолический объем ЛП, $LA_{\text{pre-a}}$ – объем ЛП сразу после его систолы (совпадает с зубцом р на ЭКГ) [15].

Использование индекса объема ЛП, как и других вышеупомянутых объемных показателей ЛП, в качестве одного из эхокардиографических критериев СНсФВ имеет свои ограничения. Так, например, данная методика, в отличие от STE, является углозависимой и имеет ограниченную область применения [33]. Вследствие этого неудовлетворительная визуализация и использование нестандартных эхокардиографических окон могут оказать существенное негативное влияние на проведение геометрических расчетов и значительно снизить точность проводимого вычисления. Кроме того, в консенсусе говорится о косвенной корреляции индекса объема ЛП с давлением наполнения ЛЖ. В то время как последние исследования продемонстрировали более высокую эффективность и диагностическую значимость оценки деформации ЛП в выявлении повышенного давления наполнения ЛЖ и его ДД по сравнению с ФВ ЛП, индексом объема ЛП и E/e' [10]. Вычисление объемных показателей ЛП требует большего количества времени, чем STE.

Вследствие вышесказанного, большую диагностическую значимость приобретает оценка параметров деформации миокарда в режиме 2D (STE). Это метод

оценки сердечной функции, визуализирующий каждую область миокарда как определенную, относительно стабильную и уникальную структуру паттернов, что позволяет отличать ее от других областей миокарда в течение сердечного цикла. Следует еще раз отметить, что данная методика является углом-независимой. При помощи данного метода могут быть измерены параметры, определяющие как систолическую, так и диастолическую функцию миокарда в трех взаимоперпендикулярных плоскостях: деформация (S-strain) и скорость деформации (SR-strain-rate) [4].

Как известно, основными направлениями деформации миокарда являются продольная, радиальная и циркулярная. Несмотря на то, что данная визуализирующая методика разрабатывалась для оценки функции ЛЖ, исследователи показали возможность ее применения и для ЛП. Однако ввиду толщины стенки ЛП и отличительной ориентации в нем мышечных волокон, в настоящее время возможна оценка лишь его продольной деформации [11].

ЛП выполняет несколько функций, каждая из которых может быть охарактеризована определенными показателями STE.

- Функция резервуара крови, поступающей в ЛП из легочных вен во время систолы ЛЖ и его изоволюметрической диастолы. Во время этой фазы сердечного цикла происходит растяжение мышечных волокон, отмечается положительная деформация ЛП с пиковым значением во время завершения данной фазы – открытия митрального клапана.
- Функция канала, пассивно проводящего кровь в ЛЖ. В эту фазу напряжение мышечных волокон снижается до плато, которое соответствует диастазу, отмечается «нулевая» деформация.
- Функция насоса, подкачивающего кровь в ЛЖ. Во время этой фазы наблюдается сокращение и укорочение мышечных волокон ЛП и, следовательно, отрицательная деформация ЛП.

Следует отметить, что реализация каждой из вышеописанных функций, в свою очередь, зависит, в том числе и от работы ЛЖ. Так, сократительная способность ЛЖ влияет на функцию резервуара ЛП. Выполнение задачи кондукта также обусловлено диастолической функцией миокарда ЛЖ, а конечное диастолическое давление ЛЖ и эластичность его волокон определяют выполнение насосной функции ЛП. Таким образом, по мере прогрессирования дисфункции ЛЖ, несмотря на гиперфункцию ЛП, его вклад в наполнение ЛЖ уменьшается, что может быть причиной внутренней дисфункции предсердия, вызванной повышенной нагрузкой на его миокард [5]. Ввиду вышесказанного ДД ЛЖ приводит к нарушению функций ЛП, что играет важную роль в патофизиологии СНсФВ.

В настоящее время для диагностики СНсФВ активно рассматриваются параметры STE, характеризующие работу ЛП. Однако, ввиду вариации методологических подходов к исследованию его продольной сократимости, диапазон нормальных значений сильно варьируется от 27,6 до 59,8%. Для оценки данного параметра исследователи использовали разные проекции: чаще – двух- и четырехкамерные апикальные, реже – трехкамерную апикальную или трехкамерную проекцию по короткой оси. При этом в каждой из них зона интереса разбивается на 6 сегментов, формируя таким образом 12 сегментов. Смещение маркеров представляет собой движения ткани и предоставляет как пространственные, так и временные данные для расчета векторов скорости. Количественные кривые, представляющие все сегменты, выражены для каждой переменной. Регионарная деформация ЛП и кривая скорости деформации могут быть проанализированы вместе с временными точками сердечного цикла, так что релаксационные и сократительные функции каждого сегмента ЛП могут быть проанализированы детально.

Освещенные нами выше работы демонстрируют высокую чувствительность и специфичность снижения пиковой продольной деформации ЛП менее 17,5% в диагностике СНсФВ [6]. Более того, данный показатель может быть использован и для прогноза у пациентов с СН. Так, Hewing B с соавт. доказали, что снижение продольной деформации ЛП менее 23% в значительной степени связано с ухудшением функционального класса СН по Нью-Йоркской классификации (NYHA) и риском госпитализации по причине СН в 2-летнем интервале, независимо от возраста и пола [34].

Следует отметить, что многие исследования выявили частую ассоциацию между сниженными показателями деформации ЛП и пожилым возрастом, фибрилляцией предсердий, гипертрофией ЛЖ, систолической дисфункцией левого и правого желудочков, ДД ЛЖ [1].

Выводы

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о значительных возможностях использования показателей деформации ЛП в оценке ранних стадий как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда.

Однако, несмотря на множественные положительные корреляции и доказанную эффективность STE, до сих пор не разработаны единые рекомендации по измерению деформации ЛП, вследствие чего значения данного показателя сильно варьируются. Кроме того, тонкостенное ЛП создает трудности при реализации STE, в связи с чем необходимы дальнейшее углубленное изучение возможностей данного визуализирующего метода в диагностике ранних стадий СНсФВ и усовершенствование техники ее проведения. Таким образом, ввиду недостаточной изученности функциональных индексов ЛП, учитывая их возрастающее значение в диагностике и прогнозе пациентов с СНсФВ, помимо существующих моделей стратификации риска, включающих клинические характеристики и/или другие эхокардиографические данные, эти параметры должны оказаться в фокусе внимания дальнейших исследований.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.10.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Upadhyay B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clinical Cardiology*. 2020;43(2):145–55. DOI: 10.1002/clc.23321
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
4. Serezhina E.K., Obrezan A.G. New imaging techniques in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019;3(1–2):52–6. [Russian: Сerezжина Е.К. Обрезан А.Г. Новые визуализирующие методики в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. *Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение*. 2019;3(1–2):52–6]
5. Mandoli GE, Sisti N, Mondillo S, Cameli M. Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle? *Heart Failure Reviews*. 2020;25(3):409–17. DOI: 10.1007/s10741-019-09889-9
6. Santos ABS, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(4):e002763. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002763
7. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Kohncke C, Bekfani T, Carstensen T et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(4):364–72. DOI: 10.1093/ehjci/jeu219
8. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(7):735–43. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014
9. Cameli M, Sparla S, Losito M, Righini FM, Menci D, Lisi M et al. Correlation of Left Atrial Strain and Doppler Measurements with Invasive Measurement of Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients

- Stratified for Different Values of Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016;33(3):398–405. DOI: 10.1111/echo.13094
10. Frydas A, Morris DA, Belyavskiy E, Radhakrishnan A, Kropf M, Tadic M et al. Left atrial strain as sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(4):1956–65. DOI: 10.1002/ehf2.12820
 11. Buggey J, Hoit BD. Left atrial strain: measurement and clinical application. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33(5):479–85. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000537
 12. Kanagala P, Cheng ASH, Singh A, McAdam J, Marsh AM, Arnold JR et al. P565 Left atrial ejection fraction: a novel diagnostic and prognostic biomarker in heart failure with preserved ejection fraction, irrespective of cardiac rhythm. *European Heart Journal*. 2017;38(Suppl 1):98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx501.P565
 13. von Roeder M, Rommel K-P, Kowallick JT, Blazek S, Besler C, Fenger K et al. Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(4):e005467. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005467
 14. Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M et al. Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):60. DOI: 10.1186/s12968-014-0060-6
 15. Al Saikhan L, Hughes AD, Chung W-S, Alsharqi M, Nihoyannopoulos P. Left atrial function in heart failure with mid-range ejection fraction differs from that of heart failure with preserved ejection fraction: a 2D speckle-tracking echocardiographic study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(3):279–90. DOI: 10.1093/ehjci/jey171
 16. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):891–900. DOI: 10.1002/ejhf.1464
 17. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, Patel HC, Mariani JA, Vizi D et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(4):495–505. DOI: 10.1002/ejhf.1399
 18. Liu S, Guan Z, Zheng X, Meng P, Wang Y, Li Y et al. Impaired left atrial systolic function and inter-atrial dyssynchrony may contribute to symptoms of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: A comprehensive assessment by echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 2018; 257:177–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.042
 19. Issa O, Peguero J, Podesta C, Diaz D, De La Cruz J, Pirela D et al. Left atrial size and heart failure hospitalization in patients with diastolic dysfunction and preserved ejection fraction. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2017;27(1):1–6. DOI: 10.4103/2211-4122.199064
 20. Aung SM, Güler A, Güler Y, Huraibat A, Karabay CY, Akdemir I. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. 2017;42(2):194–9. DOI: 10.1007/s00059-016-4456-y
 21. Sugimoto T, Bandera F, Generati G, Alfonzetti E, Bussadori C, Guazzi M. Left Atrial Function Dynamics During Exercise in Heart Failure: pathophysiological implications on the right heart and exercise ventilation inefficiency. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(10):1253–64. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.09.021
 22. Bytçı I, Bajraktari G. Left atrial changes in early stages of heart failure with preserved ejection fraction. *Echocardiography*. 2016;33(10):1479–87. DOI: 10.1111/echo.13306
 23. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(3):e003754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754
 24. Hung C-L, Yun C-H, Lai Y-H, Sung K-T, Bezerra HG, Kuo J-Y et al. An observational study of the association among interatrial adiposity by computed tomography measure, insulin resistance, and left atrial electromechanical disturbances in heart failure. *Medicine*. 2016;95(24):e3912. DOI: 10.1097/MD.00000000000003912
 25. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Lopez-Sobrino T, Montserrat S, Perez-Villa F et al. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Outpatients with De Novo Heart Failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(11):1035–1042.e1. DOI: 10.1016/j.echo.2016.07.012
 26. Melenovsky V, Hwang S-J, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(2):295–303. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667
 27. Wang J, Fang F, Wai-Kwok Yip G, Sanderson JE, Feng W, Xie J-M et al. Left ventricular long-axis performance during exercise is an important prognosticator in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2015; 178:131–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.130
 28. Santos ABS, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(10):1096–103. DOI: 10.1002/ejhf.147
 29. Henein MY, Lindqvist P. Diastolic function assessment by echocardiography: A practical manual for clinical use and future applications. *Echocardiography*. 2020;37(11):1908–18. DOI: 10.1111/echo.14698
 30. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J et al. Global left atrial failure in heart failure: Global left atrial failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(11):1307–20. DOI: 10.1002/ejhf.645
 31. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
 32. Khan MS, Memon MM, Murad MH, Vaduganathan M, Greene SJ, Hall M et al. Left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(3):472–85. DOI: 10.1002/ejhf.1643
 33. Nemes A, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Lengyel C, Forster T. Normal reference values of three-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived left atrial strain parameters (results from the MAGYAR-Healthy Study). *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(6):991–8. DOI: 10.1007/s10554-019-01559-z
 34. Hewing B, Theres L, Spethmann S, Stangl K, Dreger H, Knebel F. Left atrial strain predicts hemodynamic parameters in cardiovascular patients. *Echocardiography*. 2017;34(8):1170–8. DOI: 10.1111/echo.13595

Насонова С. Н.¹, Лаптева А. Е.¹, Жиров И. В.^{1,2}, Терещенко С. Н.^{1,2}, Бойцов С. А.¹

¹ ФГБУ «РКНПК» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава РФ, Москва, Россия

ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) неуклонно растет, что ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций, заболеваемости и смертности пациентов. При этом увеличение частоты повторных госпитализаций приводит к увеличению экономических затрат и ухудшению качества жизни пациентов. С целью уменьшения незапланированных госпитализаций и снижения смертности необходимо улучшать амбулаторную помощь пациентам, что может быть достигнуто путем применения телемедицинских технологий. Целью обзора являлся сбор и анализ имеющихся на сегодня данных по применению технологии телемониторинга у пациентов с ХСН. Был проведен систематический поиск и анализ результатов исследований, опубликованных с 2010 по 2020 г., в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE.

Ключевые слова Хроническая сердечная недостаточность; дистанционный мониторинг; госпитализация; cardioMEMS

Для цитирования Nasonova S.N., Lapteva A. E., Zhiron I.V., Tereshchenko S.N., Boytsov S.A. Remote monitoring in patients with chronic heart failure in real clinical practice. *Kardiologiia*. 2021;61(8):76–86. [Russian: Насонова С.Н., Лаптева А.Е., Жиров И.В., Терещенко С.Н., Бойцов С.А. Дистанционный мониторинг пациентов с сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2021;61(8):76–86]

Для цитирования Лаптева Анастасия Евгеньевна. E-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com

Сердечная недостаточность является главной причиной госпитализации пациентов старшей возрастной группы во всем мире [1], причем отмечается неуклонный рост числа таких больных [2]. Госпитализация лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является неблагоприятным прогностическим фактором и ассоциируется с увеличением частоты повторных госпитализаций и смертности [3, 4]. Так, в течение месяца после выписки из стационара повторно госпитализируются около 25% больных старшего возраста, а в течение года – около 70% [5]. Можно с уверенностью констатировать, что проблема лечения сердечной недостаточности остается наиболее актуальной для здравоохранения всех стран мира [6].

В России вопрос пациентов с ХСН и острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) стоит не менее остро. По данным эпидемиологического исследования, распространенность ХСН любого функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) в Европейской части РФ составила 7% и ХСН III–IV ФК – 2,1%, что делает это заболевание одним из самых распространенных среди пациентов кардиологического профиля [7]. При этом, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение и контроль после выписки из стационара, однолетняя и пятилетняя летальность больных с клинически выраженной ХСН достигает 7 и 24% соответственно среди лиц старше 60 лет и 20 и 54% среди лиц старше 80 лет [8].

Таким образом, снижение числа повторных госпитализаций крайне необходимо не только для уменьшения экономических затрат [9], но и, что наиболее важно, для снижения риска смерти пациентов с ХСН. В свою очередь, можно надеяться, что предупреждение ОДХСН позволит снизить количество госпитализаций, и, соответственно, улучшить прогноз пациентов с ХСН.

Согласно имеющимся рекомендациям по лечению ХСН все пациенты при выписке из стационара должны получить рекомендации по самоконтролю, медикаментозной и немедикаментозной терапии. Так, пациенты должны соблюдать рациональный водно-солевой баланс, уделять внимание физической активности, проводить самоконтроль веса, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) [10].

Наряду с самоконтролем и диспансерным наблюдением существуют и иные системы удаленного контроля за пациентом. Под такой системой принято подразумевать телемониторинг. В разных исследованиях телемедицинские технологии, используемые для контроля за пациентами с ХСН, имеют различные результаты [11]. Несколько мета-анализов свидетельствуют о клинических преимуществах телемониторинга, однако многочисленные клинические испытания не подтвердили ее влияния на снижение госпитализации по причине ОДХСН [12–21].

На сегодняшний день остается неясным вопрос, какие именно параметры должны быть проанализированы для прогнозирования наступления декомпенсации ХСН.

Мы поставили своей целью описать результаты исследований, проведенных для проверки гипотезы о целесообразности дистанционного мониторинга у пациентов с сердечной недостаточностью.

Изначально мы разделили дистанционный мониторинг на осуществляемый медицинским персоналом и проводящийся при помощи имплантированных устройств. Нами был проведен систематический поиск клинических исследований, систематических обзоров, мета-анализов, посвященных изучению влияния дистанционного мониторинга на симптомы и прогноз пациентов с ХСН, опубликованных с 2010 по 2020 г. в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE. Поиск осуществлялся двумя авторами независимо друг от друга. Исследования были проверены на соответствие критериям отбора: язык публикации – русский или английский, число включенных в исследование пациентов – не менее 50. Ограничения по дизайну исследования не применялись. При поиске использовались следующие ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дистанционный мониторинг, телемониторинг, внутригрудной импеданс, CardioMEMS, telemedical monitoring, telemonitoring, remote patient management, chronic heart failure, intrathoracic impedance. В наш обзор вошли публикации, наиболее удовлетворяющие заявленной тематике.

Дистанционный мониторинг, осуществляемый медицинским персоналом (табл. 1)

В исследование WISH [12] было включено 344 пациента с ХСН, из них 57% имели сниженную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – менее 30%, средний возраст пациентов составил 73 года. Все пациенты были разделены на две группы. Пациенты обеих групп должны были ежедневно взвешиваться, а пациенты первой группы также осуществлять передачу данных о массе тела в электронном виде в клинику сердечной недостаточности. В случае увеличения веса более чем на 2 кг за 3 дня пациенты должны были обратиться в клинику. Предполагалось, что ежедневная передача данных уменьшит госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам у пациентов с ХСН. Анализ подгрупп не показал никаких преимуществ для пациентов в группе активного контроля, несмотря на их более частый мониторинг: из 428 случаев мониторинга (предупреждения об изменении веса или телефонные звонки) 398 были у пациентов из группы активного контроля по сравнению с 30 случаями в контрольной группе. На основании полученных данных был сделан вывод, что ежедневная передача данных о массе тела в электронном виде и ее контроль три раза в неделю не уменьшала госпитализацию или смерть у пациентов с ХСН, которые наблюдались в клинике сердечной

недостаточности. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что анализ динамики веса пациентов медицинским персоналом не вносит дополнительного положительного влияния на снижение госпитализаций у пациентов с ХСН по сравнению с самоконтролем веса пациентами.

Расширенную информацию о состоянии пациентов изучали в исследовании Tele-HF [13], в которое были включены 1 653 пациента, госпитализированных по причине ОДХСН. 826 пациентов наблюдались в группе системы телефонного мониторинга и 827 пациентов в группе обычной помощи. Наблюдение осуществлялось с помощью телефонной интерактивной системы голосового реагирования, при помощи которой ежедневно собиралась информация о симптомах и весе пациентов (в последующем эти данные анализировались лечащим врачом). В результате исследования авторы не выявили влияния телемониторинга ни на количество повторных госпитализаций по любой причине, ни на смерть от любой причины в течение 180 дней после выписки из стационара, что позволило сделать вывод о том, что телемониторинг не улучшил исходов заболевания.

В исследовании TIM-HF [14] изучалось влияние телемониторинга на смертность именно у амбулаторных пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (менее 35%). Все пациенты (710 человек) имели ХСН II–III ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. При этом пациенты могли включаться не обязательно на этапе госпитализации, а просто иметь указание на эпизод ухудшения течения ХСН в анамнезе. Программа телемониторинга включала в себя ежедневный мониторинг АД, массы тела пациента и электрокардиограммы. За средний период наблюдения 26 месяцев между группами не было выявлено никакой разницы ни в смертности от всех причин, ни в сердечно-сосудистой смертности и госпитализациях от ХСН, однако были намечены группы пациентов, которые могут иметь большую пользу от телемониторинга. Авторы предполагают, что к ним относятся пациенты с ФВ ЛЖ более 25%, ранее госпитализированные по поводу ХСН и пациенты без сопутствующих депрессивных расстройств.

В настоящий момент интенсивно обсуждаются технические особенности мониторинга (посредством телефонных линий или при помощи беспроводных систем), выбор доступных для мониторинга параметров пациентов, а также выбор специалистов, осуществляющих контроль.

Так, в исследовании ТЕНАФ изучалось влияние телемониторинга, осуществляемого медицинскими сестрами, на повторные госпитализации пациентов с ХСН. В него было включено 382 пациента из трех медицинских центров Нидерландов с ХСН II–IV ФК NYHA как со сниженной ФВ ЛЖ, так и сохраненной ФВ ЛЖ (тем не менее

Таблица 1. Исследования, посвященные изучению дистанционного мониторинга, осуществляемого медицинским персоналом

Исследование, авторы, год публикации	Число пациентов	ФВ ЛЖ	Дизайн исследования	Исходы	Время наблюдения
WISH (Lyngå, P, Persson, H, Hägg-Martinell A, et al.) – 2012	344	<50% (57% пациентов имели ФВ ЛЖ <30%)	Группа анализа изменения массы тела медсестрами и самостоятельно пациентом	1 – повторная госпитализация по сердечно-сосудистым причинам. Отсутствие достоверных различий	12 месяцев
Tele-HF (Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, et al.) – 2010	1653	Любая (70,6% пациентов имели ФВ ЛЖ <40%)	Группа системы телефонного мониторинга и группа обычной помощи	1 – смерть или госпитализация по любым причинам. Отсутствие достоверных различий	180 дней
TIM-HF (Koebler F, Winkler S, Schieber M, et al.) – 2011	710	≤35%	Группа телемониторинга (ежедневный мониторинг АД, массы тела пациента и электрокардиограммы) и группа стандартного наблюдения	1 – общая смертность. Отсутствие достоверных различий	26 месяцев
ТЕНАФ (Boyne JJ, Vrijhoef HJ, Crijns HJ, et al.) – 2012	382	Любая (61% пациентов имели ФВ ЛЖ <45%)	Группа контроля медицинскими сестрами, группа стандартного наблюдения	Первая госпитализация ввиду ХСН. Отсутствие достоверных различий	12 месяцев
Nurse-Led Collaborative Management (Mizukawa M, Moriyama M, Yamamoto H, et al.) – 2019	59	Любая	Группа совместного ведения (система ухода и усовершенствованный самоконтроль пациентов посредством телемониторинга), группа обучения самоконтролю и группа обычного ухода	1 – качество жизни (согласно Миннесотскому опроснику). Результаты значительно улучшились в группе совместного ведения по сравнению с группой обычного ухода через 18 и 24 месяца (p=0,014, p=0,016 соответственно) и с группой обучения самоконтролю через 18 месяцев (p=0,044)	24 месяца

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, p – p-value, уровень значимости.

61% пациентов имели ФВ ЛЖ <45% и средняя ФВ ЛЖ составила 38%), наблюдение за которыми происходило в течение одного года. Средний возраст больных составил 71,5 года. Данное исследование не выявило снижения повторных госпитализаций у пациентов с ХСН, однако авторы объяснили данный факт включением в исследование недостаточно тяжелых пациентов, без предшествующей госпитализации по причине ухудшения ХСН, а также достаточно хорошо подобранной терапией ХСН [15].

В исследовании Mizukawa с соавт. оценивалось, улучшало ли совместное ведение (подход, включающий систему ухода и усовершенствованный самоконтроль пациентов посредством телемониторинга) психосоциальный статус пациентов и предотвращало ли повторные госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению с обучением самоконтролю и обычным уходом. В исследование были включены 59 пациентов, разделенных соответственно на 3 группы. Пациенты из группы обычного ухода были проконсультированы один раз, остальные же пациенты участвовали в программах лечения ХСН в течение 12 месяцев. Все группы находились под наблюдением в последующем еще 12 месяцев. Первичной конечной точкой было качество жизни, данный показатель улучшился в группе совместного ведения

по сравнению с группой обычного ухода через 18 и 24 месяца (p < 0,05). Не было никаких существенных различий между 3 группами в эффективности самоконтроля, самообслуживании. Частота повторных госпитализаций была выше в группе обычного ухода (11/19; 57,9%) по сравнению с группами обучения самоконтролю (5/20; 27,8%) и совместного ведения (4/20; 20,0%). Авторы пришли к выводу, что совместное ведение обладает потенциалом для улучшения психосоциального статуса пациентов с ХСН и предотвращения повторных госпитализаций в связи с ХСН [22].

С учетом столь неоднозначных результатов особый интерес представляют мета-анализы, посвященные проблеме оценки различных видов мониторинга пациентов с ХСН. В один из таких мета-анализов было включено 30 исследований, 8 323 пациента с ХСН. Целью данного мета-анализа была оценка и сравнение эффективности телемониторинга по сравнению с системой телефонной поддержки. Система телефонной поддержки – это мониторинг, который осуществляется пациентом и передается с помощью простой телефонной связи. При телемониторинге такие данные пациента, как электрокардиограмма, АД, ЧСС, частота дыхательных движений, результаты пульсоксиметрии и прочее, передаются с помощью бес-

проводных систем. Внедряя эти технологии, помимо расширения географии проживания пациентов с ХСН и доступности оказания специализированной медицинской помощи, в этих исследованиях ставилась задача по снижению смертности пациентов с ХСН и количества госпитализаций по причине ОДХСН. Мета-анализ продемонстрировал, что телемониторинг снижает смертность от всех причин (относительный риск (ОР) 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,54–0,81, $p < 0,0001$). Снижение относительного риска смерти при осуществлении системы телефонной поддержки было недостоверным, но имело аналогичную тенденцию. Тем не менее сокращение госпитализаций, связанных с ХСН, наблюдалось при обоих методах контроля в совокупности с улучшением функционального класса ХСН и качества жизни пациентов. Представленные результаты позволили сделать вывод о том, что оба метода контроля представляются эффективными для улучшения прогноза у пациентов с ХСН [23].

Другой мета-анализ 26 рандомизированных контролируемых исследований, в котором изучалась эффективность домашнего телемониторинга у пациентов с сердечной недостаточностью в снижении количества смертей и госпитализаций, продемонстрировал 40%-е снижение вероятности летального исхода, вероятности смертности от всех причин в течение 180 дней в группе телемониторинга (отношение шансов (ОШ) 0,60). При этом не было показано значительного снижения смертности от всех причин в течение 365 дней (ОШ 0,85; $p = 0,461$). В данной работе также не удалось продемонстрировать снижения госпитализаций, связанных с любыми причинами в течение 90 (ОШ 0,81; $p = 0,472$) и 180 дней (ОШ 0,97; $p = 0,902$) [16].

В еще одном мета-анализе 9 обзоров, посвященных телемониторингу сердечной недостаточности (за исключением телефонных вмешательств), были получены следующие данные: значительное снижение смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при отсутствии влияния на госпитализации по всем причинам и обращения за неотложной помощью. Исследователи делают вывод о том, что телемониторинг является безопасным альтернативным способом поддержания самоконтроля у пациентов с сердечной недостаточностью [24].

Один из мета-анализов продемонстрировал преимущества посещения на дому, мультидисциплинарных вмешательств в клиниках сердечной недостаточности, а также телефонной поддержки в снижении смертности у пациентов с ХСН. Применение программы посещения на дому также привело к снижению повторных госпитализаций по всем причинам и комбинированной конечной точки в течение 30 дней (госпитализации по всем причи-

нам или смерть). Программы посещения на дому и мультидисциплинарные вмешательства в клиниках сердечной недостаточности снижали уровень повторных госпитализаций по всем причинам в течение 3–6 месяцев. Программы посещения на дому снижали уровень повторных госпитализаций, связанных с ХСН, и комбинированную конечную точку. Применение программы телефонной поддержки снижало частоту повторных госпитализаций, связанных с ХСН, но не частоту повторных госпитализаций по всем причинам [25].

Таким образом, в настоящее время место телемониторинга пациентов с ХСН, осуществляемого медицинским персоналом, не определено. Наибольшую пользу, по-видимому, он приносит пациентам в тяжелом состоянии, нежели стабильным, а также в сравнении с пациентами, недостаточно обученными самостоятельному уходу.

Дистанционный мониторинг при помощи имплантированных устройств (табл. 2)

Поскольку не существует однозначного мнения о возможностях телемониторинга в снижении смертности и госпитализаций у пациентов с ОДХСН, то продолжают работы по поиску более эффективных средств по профилактике повторных декомпенсаций ХСН. Так, имплантируемые устройства (имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), электрокардиостимулятор (ЭКС), устройства для ресинхронизирующей терапии) оснащаются специальными датчиками, которые путем измерения дополнительных параметров могут помочь в своевременной коррекции терапии пациентов с ХСН. К таким параметрам относятся выявление нарушений ритма, вариабельность ритма сердца, активность пациента, а также внутригрудной импеданс (ВГИ) (сопротивление, измеряемое между правожелудочковым электродом и корпусом прибора). Информационная значимость измерения ВГИ основана на том, что при появлении венозного застоя в легких происходит снижение сопротивления. Чувствительность метода амбулаторного мониторинга ВГИ по прогнозированию клинического ухудшения составила 76%, причем снижение внутригрудного импеданса было зафиксировано в среднем за 15 дней до появления симптомов декомпенсации ХСН. Показано, что изменение внутригрудного импеданса имеет большую прогностическую значимость по сравнению с изменением веса [26].

Однако использование данных систем у пациентов с ХСН в специально спланированных исследованиях не всегда приводит к улучшению их прогноза. Как отмечено van Veldhuisen DJ с соавт. (2011), лишь измерение внутригрудного сопротивления является недостаточно чувствительным и специфичным для выявления нараста-

Таблица 2. Исследования, посвященные изучению дистанционного мониторинга при помощи устройств

Исследование, авторы, год публикации	Число пациентов	ФВ ЛЖ	Устройство	Сравниваемые группы	Исходы	Время наблюдения
DOT-HF (van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al.) – 2011	335	25±7%	ИКД (18%), СРТ-Д (82%). Измерение внутригрудного импеданса технологией OptiVol	Группа наблюдения под контролем ВГИ с оповещениями и группа без оповещений	1 - комбинированная конечная точка (смерть от всех причин и госпитализация по сердечно-сосудистой причине). Недостовверная тенденция к увеличению риска наступления конечной точки в группе имплантации устройства. Увеличение количества госпитализаций в группе имплантации	14,5 месяцев
Fluid status telemedicine alerts for heart failure (Böhm M, Drexler H, Oswald H, et al.) – 2016	1002	≤35%	ИКД, СРТ-Д. Измерение внутригрудного импеданса технологией OptiVol	Группа наблюдения под контролем ВГИ с оповещениями и группа без оповещений	1 – комбинированная конечная точка (смерть от всех причин и госпитализация по сердечно-сосудистой причине). Отсутствие достоверных различий	1,9 года
МОМОТАРО (Nishii N, Kubo M, Okamoto Y, et al.) – 2015	195	Любая	ИКД, СРТ-Д с функцией OptiVol 1.0	Характеристики пациентов до включения в исследование и по окончании исследования	1 – изменение уровня ВНР в сыворотке крови при оповещении по сравнению с исходным уровнем. Отсутствие достоверных различий. Частота госпитализаций по поводу ХСН. Отсутствие достоверных различий	24 месяца
Субанализ МОМОТАРО (Miyoshi A, Nishii N, Kubo M, et al.) – 2017	195	Любая	ИКД, СРТ-Д с функцией OptiVol 2.0	Характеристики пациентов до включения в исследование и по окончании исследования	Значение ВНР при оповещении было значительно выше по сравнению с исходным значением (при расчете по новому алгоритму) (2,40±0,46 против 2,27±0,52, p<0,01)	24 месяца
CONNECT (Crossley GH, Boyle A, Vitense H, et al.) – 2011	1997	≤40%	ИКД, СРТ-Д	Группа удаленного мониторинга на основании имплантированных устройств и группа амбулаторного наблюдения	1 – среднее время до принятия решения при ухудшении течения ХСН. Значительное сокращение в группе удаленного мониторинга (22 против 4,6 дней, p<0,001)	15 месяцев
IN-TIME (Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al.) – 2014	716	≤35%	ИКД, СРТ-Д (оценка параметров: тахикардии, снижение эффективной бивентрикулярной стимуляции, увеличение желудочковой эктопической активности, снижение активности пациента)	Группа мультипараметрического мониторинга и группа стандартного лечения.	1 – комбинированная конечная точка – смерть от всех причин, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, изменение функционального класса по NYHA и изменение общей оценки активности заболевания пациентом. Отмечалось статистически значимое снижение в первой группе (ОШ 0,63, 95% ДИ: 0,43-0,90, p=0,013)	12 месяцев
REM-HF (Morgan JM, Kitt S, Gill J, et al.) – 2017	1650	≤40%	ИКД, СРТ-Д, СРТ-П (оценка параметров: тахикардии, вариабельность сердечного ритма, ЧСС в ночное время, снижение эффективной бивентрикулярной стимуляции, увеличение желудочковой эктопической активности, снижение активности пациента)	Группа мультипараметрического мониторинга и группа стандартного наблюдения	1 – смерть по всем причинам, незапланированная госпитализация по сердечно-сосудистой причине. Отсутствие достоверных различий	2,8 лет

Таблица 2 (продолжение). Исследования, посвященные изучению дистанционного мониторинга при помощи устройств

Исследование, авторы, год публикации	Число пациентов	ФВ ЛЖ	Устройство	Сравниваемые группы	Исходы	Время наблюдения
TRIAGE-HF (Virani SA, Sharma V, McCann M, et al.) – 2018	100	31±12%	ИКД, СРТ-Д. Оценка прогностической точности параметров риска сердечной недостаточности (индекс OptiVol, сниженная активность пациентов, повышенная ночная ЧСС)	–	Высокий риск прогрессирования сердечной недостаточности был связан с симптомами ухудшения течения сердечной недостаточности в 63% случаев, увеличившись до 83% при учете несоблюдения предписанной терапии и образа жизни	8 месяцев
MultiSENSE (Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, et al.) – 2017	900	29±11%	СРТ-Д. Оценка параметров: шумы в сердце, дыхание, ВГИ, ЧСС, физическая активность. Далее рассчитывался индекс и алгоритм оповещений (HeartLogic™)	Группа разработки индекса и алгоритма оповещений, группа проверки алгоритма оповещений	1 – комбинированная конечная точка – выявление обострений СН с чувствительностью более 40%, количество необоснованных оповещений менее 2 пациенто-лет. Данный алгоритм эффективно выявлял 70% обострений СН, с незначительным количеством необоснованных оповещений (1.47 пациенто-лет)	12 месяцев
MORE-CARE (Boriani G, Da Costa A, Quesada A, et al.) – 2017	865	≤35%	СРТ-Д	Группа телемониторинга параметров (OptiVol, предсердные тахикардии) и группа стандартного наблюдения	1 – комбинированная конечная точка (смерть по всем причинам, незапланированная госпитализация по сердечно-сосудистой причине или в связи с устройством). Отсутствие достоверных различий (ОР 1,02, 95% ДИ: 0,80-1,30, p=0,89). Однако отмечено снижение числа посещений врачей в группе телемониторинга	24 месяца
HOMEOSTASIS (Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al.) – 2010	40	Любая	HeartPOD (измерение давления в левом предсердии)	Сравнение первых 3 месяцев после имплантации и дальнейший период под контролем давления в левом предсердии	1 – подтверждено отсутствие серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и неврологических событий в течение 6 недель после имплантации. Выживаемость без декомпенсации ХСН составила 61% через 3 года. Смерть по всем причинам или декомпенсация ХСН встречались реже после первых 3 месяцев наблюдения (ОР 0,16 95% ДИ: 0,04-0,68, p=0,012)	25 месяцев

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-П – кардиоресинхронизирующая терапия с функцией пейсмекера, СРТ-Д – кардиоресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ВНР – мозговой натрийуретический пептид, ЧСС – частота сердечных сокращений, ВГИ – внутригрудной импеданс, ДИ – доверительный интервал, p – p-value, уровень значимости.

ющей декомпенсации ХСН и может приводить к росту необоснованных госпитализаций. В исследовании DOT-HF участвовали 335 больных, которым ранее был имплантирован ИКД или кардиоресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора (СРТ-Д), с функцией OptiVol для измерения ВГИ. Это исследование показало, что использование имплантируемого диагностического инструмента для измерения внутригрудного импеданса со звуковым оповещением пациента не улуч-

шило исходы и увеличило количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 1,79, 95% ДИ: 1,08–2,95, p=0,022) и амбулаторных визитов пациентов с сердечной недостаточностью (250 против 84; p<0,0001) [17].

Подобные данные были получены еще в одном исследовании, где было продемонстрировано, что мониторинг, основанный на внутригрудном импедансе, не превосходит рутинную практику по влиянию на смертность

от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых событий [18].

В проспективном исследовании MOMOTARO проводился амбулаторный мониторинг ВГИ для оценки прогнозирования клинического ухудшения ХСН (задержки жидкости в легких). Всем пациентам, включенным в исследование, ранее был имплантирован ИКД или СРТ-Д с функцией OptiVol 1.0. Стандартные обследования в совокупности с измерением мозгового натрийуретического пептида (BNP) проводились пациентам в начале исследования и при звуковом оповещении пациента при уменьшении внутригрудного импеданса. В исследование было включено 195 пациентов из 12 институтов, наблюдение продолжалось в течение 24 месяцев. Было зафиксировано 154 оповещения, при этом измеренный уровень BNP существенно не отличался от исходного. По мнению исследователей, это могло быть связано с частыми ложными оповещениями OptiVol, в связи с чем результаты были проанализированы с использованием критерия оповещения пациента только при уменьшении ВГИ на $\geq 4\%$ от исходного уровня. Это изменение улучшило диагностический потенциал увеличения BNP при оповещении OptiVol (чувствительность 75%; специфичность 88%) при условии дополнительной математической обработки. Авторы делают вывод, что амбулаторное измерение внутригрудного импеданса с имплантированным устройством может оценить накопление жидкости у пациентов с сердечной недостаточностью, но оно не смогло уменьшить частоту госпитализаций по поводу ХСН из-за высокой частоты ложноположительных оповещений [19].

В связи с этим исследователи провели субанализ MOMOTARO с использованием алгоритма OptiVol 2.0, который был нацелен на уменьшение количества ложноположительных оповещений. Из 150 оповещений OptiVol 1.0 только 37 достигли порогового значения при модифицированном алгоритме, что коррелировало с повышением BNP в сравнении с уровнем в начале исследования. На основании чего авторы заключили, что индекс накопления жидкости, рассчитанный с помощью модифицированного алгоритма OptiVol 2.0, уменьшает количество ложноположительных оповещений и является перспективным для ранней диагностики декомпенсации ХСН [27].

В исследовании CONNECT, в котором участвовало 1997 пациентов, было продемонстрировано, что в группе удаленного мониторинга на основании имплантированных устройств отмечалось значительное сокращение времени до принятия решения при ухудшении течения ХСН по сравнению с группой амбулаторного наблюдения, и это привело к уменьшению длительности пребывания в стационаре и соответственно меньшим экономическим затратам [28].

На основании проведенных наблюдений исследователи пришли к выводу, что необходимо использовать мультидисциплинарный подход, при котором анализируются несколько параметров, включающих в себя наличие тахикардии, параметры эффективной бивентрикулярной стимуляции, увеличение желудочковой эктопической активности, снижение активности пациента. Данный подход изучался у 716 пациентов с ХСН II–III ФК NYHA и ФВ ЛЖ не более 35% [средний возраст пациентов составил 65,5 лет, средняя ФВ ЛЖ – 26%, 285 (43%) пациентов с II ФК NYHA и 378 (57%) с III ФК NYHA, большинству из которых ($n = 390$ (58,7%) были имплантированы ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора]; при этом все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН. В данном исследовании участвовали 36 клиник Австралии, Европы и Израиля и все параметры передавались для анализа в единственный мониторинговый центр. Больные были рандомизированы в две группы – группу мультипараметрического мониторинга, в которой контроль осуществлялся автоматически ежедневно, и группу стандартного лечения. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Исследователи продемонстрировали уменьшение смертности в группе телемониторинга по сравнению с контрольной группой: в первой группе умерло 10 пациентов, во второй группе 27. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод о том, что автоматический ежедневный мониторинг ряда параметров позволяет значительно улучшить клинические результаты у пациентов с ХСН [29], а специалистам Европейского общества кардиологов рекомендовать данный метод для наблюдения за пациентами со сниженной ФВ ЛЖ менее 35% с целью улучшения клинических результатов (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [10].

Тем не менее в более крупном исследовании REM-HF, было показано отсутствие положительного влияния удаленного мониторинга на прогноз пациентов с ХСН. В данный проект были включены 1650 пациентов с сердечной недостаточностью и имплантированными ранее электрическими устройствами (ресинхронизирующая терапия с/без функции дефибриллятора, ИКД). Все пациенты были разделены на две группы: группу мультипараметрического мониторинга и группу стандартного наблюдения. Полученные данные не продемонстрировали улучшения первичной точки, за которую была принята смерть от любых причин, незапланированная госпитализация по сердечно-сосудистой причине, что наблюдалось у 42,4% пациентов группы удаленного лечения и 40,8% пациентов группы обычной помощи (ОР 1,01, 95% ДИ: 0,87–1,18, $p=0,87$), что, по мнению исследователей, ставит под сомнение целесообразность применения удаленного мониторинга с использованием имплантированных

устройств в рутинной практике [20, 21]. В исследовании TRIAGE-HF оценивалась прогностическая точность параметров риска прогрессирования сердечной недостаточности (индекс OptiVol, сниженная активность пациента, повышенная ночная ЧСС). Среди 100 пациентов, наблюдавшихся в течение 8 месяцев, симптомы сердечной недостаточности и несоблюдение предписанной терапии были выявлены у 83–85% пациентов высокого риска, что говорит о сильной корреляции оценки риска с проявлениями ХСН [30].

Оценка параметров, способных изменяться до развития декомпенсации ХСН у амбулаторных пациентов, проводилась также в исследовании MultiSENSE. Эти параметры включали шумы в сердце, дыхание, ВГИ, ЧСС и физическую активность, которые использовались для расчета индекса и алгоритма оповещения (HeartLogic™). Данный алгоритм эффективно выявлял 70% обострений СН с предупреждением в среднем за 34 дня до события [31].

В крупном проспективном рандомизированном исследовании MORE-CARE 865 пациентов в течение 8 недель после имплантации СРТ-Д рандомизировали либо в группу телемониторинга параметров (ВГИ (OptiVol), предсердные тахикардии), либо в группу стандартного наблюдения. Первичная конечная точка была комбинированной (смерть по всем причинам, незапланированная госпитализация по сердечно-сосудистой причине или в связи с устройством), достоверных различий в течение 24-месячного периода наблюдения между группами получено не было (ОР 1,02, 95% ДИ: 0,80–1,30, $p=0,89$). Однако было отмечено снижение числа посещений врачей в группе телемониторинга [32].

Оценка внутрисердечного давления является важной составляющей диагностики и лечения сердечной недостаточности. Тем не менее в ряде исследований мониторинг давления в правом желудочке не показал значительного снижения госпитализаций у пациентов с ХСН. Для непосредственного измерения давления в левом предсердии было разработано устройство, имеющее сенсорный электрод, размещенный в левом предсердии с помощью трансептальной пункции, который связан с рамочной антенной, расположенной под грудной мышцей (HeartPOD, St. Jude Medical, Sylmar, CA, USA). Оценка этого устройства у пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA проводилась в наблюдательном исследовании HOMEOSTASIS. Исследователи выявили, что больные в экспериментальной группе имели более низкий риск острой декомпенсации или смерти. Эти особенные меры в значительной степени включали «модуль советника пациента», который на основании показаний отображал измеренное давление в левом предсердии и напоминал пациентам, какие лекарства необходимо принять. Это устройство, возмож-

но, имеет потенциал для дальнейшего изучения у пациентов с ХСН [33].

В настоящее время продолжается активное изучение пользы имплантированных устройств в улучшении прогноза пациентов с ХСН. Перспективным представляется измерение некоторых параметров с помощью имплантируемых устройств для принятия решения о дополнительном обследовании пациента и коррекции терапии для предотвращения декомпенсации ХСН.

Устройство для измерения внутрисердечного давления – датчик CardioMEMS (табл. 3)

Еще одним устройством для измерения внутрисердечного давления является датчик CardioMEMS. Это устройство для мониторинга давления в легочной артерии размерами 15 мм x 3 мм x 2 мм представляет собой чувствительный конденсатор, погруженный в силиконовый контур, который имплантируется непосредственно в легочную артерию при катетеризации правых отделов сердца. Передача информации (в том числе и в режиме онлайн) производится с помощью внешней антенны. В исследовании CHAMPION было включено 723 пациента с III ФК NYHA, в большинстве случаев со сниженной ФВ ЛЖ (78%), имевших в анамнезе указания на госпитализацию по причине ОДХСН. После тщательного отбора 550 больных после имплантации устройства были рандомизированы в две группы: 270 пациентов вошли в группу лечения под контролем давления в легочной артерии, во второй группе 280 пациентов лечились и наблюдались по стандартной схеме.

В течение 6 месяцев наблюдения было достигнуто снижение риска госпитализации по причине ХСН на 28% (ОР 0,72, 95% ДИ: 0,60–0,85, $p<0,0001$). В течение всего периода наблюдения (15 месяцев) в группе лечения под контролем давления в легочной артерии по сравнению с контрольной группой число госпитализаций, связанных с ХСН, снизилось на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ: 0,52–0,77, $p<0,0001$). Также была продемонстрирована высокая безопасность данной методики [34]. После проведения рандомизированной фазы исследования продолжилось наблюдение за 347 пациентами уже в фазе открытого доступа к данным контрольной группы (в среднем 13 месяцев). Следует отметить, что в исследование вошли пациенты в том числе и с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ (у 23% пациентов в группе лечения и у 20% в группе стандартного ведения ФВ ЛЖ была $\geq 40\%$). Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в бывшей контрольной группе снизилась на 48% (ОР 0,52, 95% ДИ: 0,40–0,69, $p<0,0001$) по сравнению с частотой госпитализаций во время рандомизированной фазы. Кроме того, в течение полного рандомизиро-

Таблица 3. Исследования, посвященные изучению дистанционного мониторинга при помощи датчика CardioMEMS

Исследование, авторы, год публикации	Число пациентов	ФВ ЛЖ	Сравниваемые группы	Исходы	Время наблюдения
CHAMPION (Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, с соавт.) – 2011	550	Любая (около 22% пациентов имели ФВ ЛЖ $\geq 40\%$)	Группа лечения под контролем давления в легочной артерии, группа стандартного лечения	1 – снижение риска госпитализации по причине ОДХСН на 28%. В течение всего периода наблюдения (15 месяцев) число госпитализаций, связанных с ХСН, снизилось на 37%	6 месяцев
CHAMPION (Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, с соавт.) – 2016	347	Любая	Группа лечения под контролем давления в легочной артерии, группа стандартного лечения	1 – снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН в бывшей контрольной группе на 48% по сравнению с частотой госпитализаций во время рандомизированной фазы. Снижение риска госпитализации по причине ОДХСН на 33% (за всю рандомизированную фазу наблюдения – 18 месяцев)	13 месяцев
MEMS-HF (Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, с соавт.) – 2020	234	Любая (27,7% пациентов имели ФВ ЛЖ $\geq 40\%$)	Группа имплантации устройства, группа сравнения (те же пациенты до имплантации устройства)	1 – отсутствие связанных с устройством осложнений (98,3% в группе вмешательства), отсутствие отказа датчика давления (99,6%). Снижение частоты госпитализаций на 62% по сравнению с периодом без устройств	12 месяцев

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

ванного периода наблюдения, составляющего в среднем 18 месяцев, частота госпитализаций, связанных с ХСН, была значительно ниже в группе лечения по сравнению с контрольной группой (ОР 0,67, 95% ДИ: 0,55–0,80, $p < 0,0001$).

Такая динамика объясняется авторами своевременной коррекцией терапии, причем не только мочегонными, но и вазодилататорами и антагонистами нейрогормональной активации. Вышеизложенные данные позволили рекомендовать данный метод, как метод контроля за пациентами с ХСН с целью снижения повторных госпитализаций [35]. Кроме того, анализ подгруппы пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (456 пациентов), принимавших участие в исследовании CHAMPION, также выявил снижение частоты госпитализаций по поводу ОДХСН и смертности в группе лечения под контролем давления в легочной артерии по сравнению с группой стандартного лечения. Еще сильнее эта тенденция прослеживалась у пациентов, получавших оптимальную медикаментозную терапию [36].

Изучение эффективности CardioMEMS проводилось в проспективном нерандомизированном многоцентровом исследовании MEMS-HF (CardioMEMS Monitoring Study for Heart Failure) среди 234 пациентов с ХСН III ФК по NYHA. Группа сравнения была представлена теми же пациентами до имплантации устройства. Первичными конечными точками являлись отсутствие связанных с устройством осложнений (98,3% в группе вмешательства), а также отсутствие отказа датчика давления в течение 12 месяцев после имплантации устройства

(99,6%), что подтвердило безопасность данного вмешательства. Вторичными конечными точками были частота госпитализаций по поводу ХСН за 12 месяцев до и в течение 12 месяцев после имплантации, а также оценка QALY (сохраненные годы качественной жизни). За время наблюдения отмечалось снижение частоты госпитализаций на 62% по сравнению с периодом без устройств, а также статистически значимое улучшение показателя качества жизни [37].

Еще одним исследованием, связанным с изучением смертности от всех причин и количества госпитализаций по поводу ОДХСН, является проводимое в настоящее время исследование GUIDE-HF (hemodynamic GUIDEd management of Heart Failure). GUIDE-HF – это рандомизированное контролируемое исследование, в которое планируется включить 3 600 пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA, и, как ожидается, проект будет завершен к 2023 г. [38].

Кроме того, ожидаются результаты исследования MONITOR HF, в котором принимают участие пациенты с ХСН III ФК по NYHA вне зависимости от ФВ ЛЖ, с одной госпитализацией по причине ХСН в течение 12 месяцев в анамнезе. В первую очередь исследуется качество жизни пациентов с ХСН, количество госпитализаций по причине ХСН, а также затраты, связанные с дистанционным мониторингом [39].

Данные исследований датчика CardioMEMS свидетельствуют о высокой безопасности и эффективности устройства как в улучшении качества жизни, так и в прогнозе пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ.

Таким образом, неуклонный рост числа больных с ХСН, который ассоциируется с ростом госпитализаций и повторных госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, смертностью данной категории пациентов, требует разработки новых подходов к профилактике ОДХСН. На клинические исходы в данной группе пациентов влияют не только динамическое наблюдение за пациентами, коррекция проводимой терапии, титрация доз препаратов основных групп рекомендованной терапии ХСН, реабилитация, но и повышение информированности пациентов, что, в свою очередь, благоприятно влияет на compliance к проводимой терапии. Наряду с развитием специализированной амбулаторной помощи пациентам с ХСН разработка телемедицинских технологий также может помочь в снижении госпитализаций и смертности пациентов с ХСН. В настоящее время проведенные исследования не дают однозначной оценки эффективности дистанционных методов наблюдения. В ряде работ удаленный мониторинг подтвердил свою эффективность в снижении смертности от всех причин, а также в снижении количества госпитализаций по поводу ХСН и смертности среди данной группы пациентов. Имеются работы,

которые не только не выявили положительного влияния удаленного мониторинга на жесткие конечные точки, но и продемонстрировали рост числа безосновательных госпитализаций и визитов в клинику. С другой стороны, отсутствие прямого сравнения разных методик дистанционного мониторинга пациентов определяет невозможность выбора наиболее эффективной из них, что, в свою очередь, диктует необходимость стандартизации методов согласно, в том числе, и системе здравоохранения в каждой конкретно взятой стране. По мнению авторов, важна разработка не только методов телемедицинских технологий, но и определение круга пациентов, у которых проведение телемониторинга приведет к положительным результатам. В настоящее время интенсивно изучается несколько подходов к длительному мониторингу состояния пациентов с сердечной недостаточностью, что дает нам возможность в ближайшей перспективе ждать изменения алгоритмов ведения больных данной группы.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Re-hospitalization for heart failure: problems and perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):391–403. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.038
- Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews. Cardiology*. 2016;13(6):368–78. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25
- Bello NA, Claggett B, Desai AS, McMurray JJV, Granger CB, Yusuf S et al. Influence of Previous Heart Failure Hospitalization on Cardiovascular Events in Patients with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(4):590–5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001281
- Bader FM, Attallah N. Insights into cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 2017;32(2):203–8. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000378
- Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2015;350:h411. DOI: 10.1136/bmj.h411
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
- Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал*. 2016; 8:7–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(6):996–1004. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0924
- Eldar-lissai A, Eapen S, Ong SH, Rodermund D, Duh MS. PCV100 Acute Heart Failure Patients with and Without Renal Impairment: A Study of Heart Failure-Related Resource Utilization and Costs in the United States. *Value in Health*. 2012;15(4):A130. DOI: 10.1016/j.jval.2012.03.703
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Anker SD, Koehler F, Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *The Lancet*. 2011;378(9792):731–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61229-4
- Lynga P, Persson H, Hägg-Martinell A, Hägglund E, Hagerman I, Langius-Eklöf A et al. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(4):438–44. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs023
- Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(24):2301–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1010029
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Impact of Remote Telemedical Management on Mortality and Hospitalizations in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure: The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Study. *Circulation*. 2011;123(17):1873–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018473
- Boyne JJJ, Vrijoef HJM, Crijns HJGM, De Weerd G, Kragten J, Gorgels APM et al. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(7):791–801. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs058
- Pekmezaris R, Torte L, Williams M, Patel V, Makaryus A, Zeltser R et al. Home Telemonitoring In Heart Failure: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Health Affairs*. 2018;37(12):1983–9. DOI: 10.1377/hlthaff.2018.05087

17. Van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G et al. Intrathoracic Impedance Monitoring, Audible Patient Alerts, and Outcome in Patients with Heart Failure. *Circulation*. 2011;124(16):1719–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043042
18. Böhm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C et al. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *European Heart Journal*. 2016;37(41):3154–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw099
19. Nishii N, Kubo M, Okamoto Y, Fujii S, Watanabe A, Toyama Y et al. Decreased Intrathoracic Impedance Associated with OptiVol Alert Can Diagnose Increased B-Type Natriuretic Peptide – MOMOTARO (Monitoring and Management of OptiVol Alert to Reduce Heart Failure Hospitalization) Study. *Circulation Journal*. 2015;79(6):1315–22. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0076
20. Morgan JM, Dimitrov BD, Gill J, Kitt S, Ng GA, McComb JM et al. Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(9):1039–45. DOI: 10.1002/ejhf.149
21. Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, Ng GA, Raftery J et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *European Heart Journal*. 2017;38(30):2352–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx227
22. Mizukawa M, Moriyama M, Yamamoto H, Rahman MM, Naka M, Kitagawa T et al. Nurse-Led Collaborative Management Using Telemonitoring Improves Quality of Life and Prevention of Rehospitalization in Patients with Heart Failure: A Pilot Study. *International Heart Journal*. 2019;60(6):1293–302. DOI: 10.1536/ihj.19-313
23. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JGF. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Coc. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(9):1028–40. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr039
24. Hanlon P, Daines L, Campbell C, McKinstry B, Weller D, Pinnock H. Telehealth Interventions to Support Self-Management of Long-Term Conditions: A Systematic Metareview of Diabetes, Heart Failure, Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Cancer. *Journal of Medical Internet Research*. 2017;19(5):e172. DOI: 10.2196/jmir.6688
25. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng Z-J, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJL et al. Transitional Care Interventions to Prevent Readmissions for Persons with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160(11):774. DOI: 10.7326/M14-0083
26. Abraham WT, Compton S, Haas G, Foreman B, Canby RC, Fishel R et al. Intrathoracic Impedance vs Daily Weight Monitoring for Predicting Worsening Heart Failure Events: Results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST): predicting worsening heart failure events. *Congestive Heart Failure*. 2011;17(2):51–5. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00220.x
27. Miyoshi A, Nishii N, Kubo M, Okamoto Y, Fujii S, Watanabe A et al. An improved algorithm calculated from intrathoracic impedance can precisely diagnose preclinical heart failure events: Sub-analysis of a multicenter MOMOTARO (Monitoring and Management of OptiVol Alert to Reduce Heart Failure Hospitalization) trial study. *Journal of Cardiology*. 2017;70(5):425–31. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.05.004
28. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) Trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(10):1181–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.012
29. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2014;384(9943):583–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61176-4
30. Virani SA, Sharma V, McCann M, Koehler J, Tsang B, Zieroth S. Prospective evaluation of integrated device diagnostics for heart failure management: results of the TRIAGE-HF study. *ESC Heart Failure*. 2018;5(5):809–17. DOI: 10.1002/ehf2.12309
31. Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, Smith AL, Molon G, Cappucci A et al. A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients with Implanted Devices. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(3):216–25. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.011
32. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, Ricci RP, Favale S, Boscolo G et al. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of health-care resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial: Remote monitoring in CRT-D patients. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(3):416–25. DOI: 10.1002/ejhf.626
33. Ritzema J, Troughton R, Melton I, Crozier I, Doughty R, Krum H et al. Physician-Directed Patient Self-Management of Left Atrial Pressure in Advanced Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2010;121(9):1086–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800490
34. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9766):658–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3
35. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *The Lancet*. 2016;387(10017):453–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00723-0
36. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, Bourge RC, Bauman JG, Ginn G et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(15):1875–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.010
37. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Brachmann J, Ertl G, Köhler F et al. Safety and feasibility of pulmonary artery pressure-guided heart failure therapy: rationale and design of the prospective CardioMEMS Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107(11):991–1002. DOI: 10.1007/s00392-018-1281-8
38. Lindenfeld J, Abraham WT, Maisel A, Zile M, Smart F, Costanzo MR et al. Hemodynamic-GUIDEd management of Heart Failure (GUIDE-HF). *American Heart Journal*. 2019;214: 18–27. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.04.014
39. Brugs JJ, Veenis JF, Radhoe SP, Linssen GCM, van Gent M, Borleffs CJW et al. A randomised comparison of the effect of haemodynamic monitoring with CardioMEMS in addition to standard care on quality of life and hospitalisations in patients with chronic heart failure: Design and rationale of the MONITOR HF multicentre randomised clinical trial. *Netherlands Heart Journal*. 2020;28(1):16–26. DOI: 10.1007/s12471-019-01341-9

Галеева З. М.¹, Галявич А. С.¹, Балеева Л. В.¹, Галимзянова Л. А.², Якупова Д. Т.²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

² ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия

ПОВТОРНЫЕ ИНФАРКТЫ МИОКАРДА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Приведен клинический случай острого коронарного синдрома у пациента с множественной миеломой с преимущественным поражением грудного отдела позвоночника. Диагноз множественной миеломы был затруднен из-за схожести болевого синдрома при этих заболеваниях. Повторные эпизоды острого коронарного синдрома возникали после курсов химиотерапии.

Ключевые слова Множественная миелома; плазмоклеточная миелома; инфаркт миокарда; кардиотоксические эффекты противоопухолевых препаратов

Для цитирования Galeeva Z.M., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galimzyanova L.A., Yakupova D.T. Myocardial Infarction and Multiple Myeloma. *Kardiologiia*. 2021;61(8):87–92. [Russian: Галеева З.М., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галимзянова Л.А., Якупова Д.Т. Повторные инфаркты миокарда при множественной миеломе. *Кардиология*. 2021;61(8):87–92]

Автор для переписки Галеева Зульфия Марселевна. E-mail: maktub29@mail.ru

Сочетание инфаркта миокарда (ИМ) с множественной миеломой (ММ) – редкое явление. ММ, или плазмоклеточная миелома (ВОЗ, 2017) – В-клеточная злокачественная опухоль. Морфологическим субстратом ММ служат плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1, 2]. Клинические проявления ММ обусловлены инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками и органными повреждениями. ММ может проявляться поражением костной ткани (боли в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, радикулярные боли), инфильтрацией миеломными клетками костного мозга (анемия, геморрагический синдром), синдромом гипервязкости (одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения) [1, 3]. Большинство препаратов для лечения ММ дают кардиотоксические эффекты, и существует риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности ИМ. При применении схемы лечения VCD (бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон) кардиотоксичность в виде возможного развития ИМ имеется у бортезомиба [2].

В отечественной литературе (глубина поиска 10 лет) мы не нашли клинического описания сочетания ИМ и ММ. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент А., 1955 г. р. С 10 ч утра 31.03.18 стали беспокоить загрудинные боли при незначительных физических нагрузках. Эффекта от нитратов не было. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи (СМП). Оказана помощь: морфин, гепарин, ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел. Доставлен в стационар. На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин, подъем сегмента ST до 1 мм в III отведении, отрицательный зу-

бец Т в I, aVL, V₅, V₆, двухфазные зубцы Т в V₄. Уровень тропонина I в динамике дважды составлял <0,2 нг/мл (норма 0–1 нг/мл). С диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), нестабильная стенокардия госпитализирован в стационар. В анамнезе: артериальная гипертония (АГ) с 2004 г. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) в 2005, 2012, 2014 гг. Стентирование правой коронарной артерии (ПКА) в 2014 г. В 2014 г. лечился в стационаре с диагнозом: ИБС, острый повторный нижний ИМ с зубцом Q от 21.01.14. ПИКС (2005, 2012 гг.). Операция баллонной ангиопластики со стентированием дистального сегмента ПКА от 21.01.14. Диффузный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Нарушение ритма сердца по типу политопной экстрасистолии. Гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии, риск 4. Аортальная недостаточность средней степени. Умеренная митральная регургитация. Незначительная трикуспидальная регургитация. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I стадии, функциональный класс (ФК) III.

Данные обследования от 31.03.18: биохимический анализ крови: общий белок 112,35 г/л, альбумины 28,7%, бета-глобулины 7,62%, гамма-глобулины 55,22%, креатинин 133 мкмоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) 1,5 ммоль/л, кальций 1,37 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 58 мл/мин/1,73 м².

Общий анализ крови от 10.04.18: СОЭ 110 мм/ч, лейкоциты $4,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 232×10^9 /л, гемоглобин 100 г/л, бластные клетки 0.

Общий анализ мочи от 05.04.18: белок 0,5 г/л.

Последующие показатели биохимического анализа крови пациента представлены в табл. 1.

По данным ЭхоКГ, выраженная гипокинезия задней стенки, базального перегородочного сегмента, акине-

Таблица 1. Результаты биохимического анализа крови пациента А.

Показатель	Норма	12.04.18
Альбумин, г/л	34–48	24,38
Белок общий, г/л	60–83	112,35
Альбумины	46,9–61,4	28,7
Альфа-1-глобулины, %	2,2–4,2	2,44
Альфа-2-глобулины, %	7,9–10,9	6,02
Бета-глобулины, %	10,2–18,3	7,62
Гамма-глобулины, %	17,6–25,4	55,22
Альбумин/глобулин, %	1,2–2	0,4
Креатинин, мкмоль/л	71–115	133
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	90–137	58

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

зия с уплотнением базального и медиального нижних (толщина миокарда 0,7 см) сегментов, гипокинезия медиального, части базального боковых, апикального, медиального передних сегментов левого желудочка (ЛЖ) со снижением его глобальной сократительной способности – фракция выброса (ФВ) ЛЖ биплановым методом Симпсона 36%. Увеличение полости ЛЖ. Гипертрофия миокарда непораженных участков ЛЖ.

Коронарография (КГ): правый тип коронарного кровообращения. Выраженный кальциноз левой коронарной артерии. Передняя нисходящая артерия – стенозы среднего сегмента 90%, вторая диагональная ветвь (просвет менее 2 мм) – критический стеноз проксимального сегмента 99%, промежуточная артерия – стеноз устья 40%. Огибающая артерия – окклюзия ветви тупого края с проксимального сегмента (просвет менее 2 мм) с контрастированием по внутрисистемным перетокам. ПКА – стеноз проксимального сегмента 60%, среднего – 50–60%, ранее установленный стент дистального сегмента проходим на всем протяжении с рестенозом 40%, стеноз устья задней боковой ветви 60%.

В стационаре неоднократно беспокоили выраженные боли в грудной клетке, для купирования которых парентерально применялись нестероидные противовоспалительные препараты.

Рентгенография поясничного отдела позвоночника с функциональными пробами от 05.04.18. Заключение: остеопороз. Правостороннее искривление I степени. Признаки остеохондроза L_{II}–S_{IV}, спондилоартроза L_{IV}–S_I, деформирующего спондилеза L_{II}–L_{IV}. Нестабильность позвонков L_{II} и L_{III}.

Компьютерная томография (КТ) грудного отдела позвоночника от 11.04.18: в ребрах, телах всех грудных позвонков, их отростках, дужках определяются множественные очаги деструкции различной формы и величины за счет мягкотканых образований с нарушением целостности кортикального слоя тел позвонков и ребер.

Снижение высоты тела позвонков Th_{VI} в передних отделах на 1/3 за счет перенесенного компрессионного перелома. Заключение: множественные патологические очаги в телах грудных позвонков, ребрах, вероятнее всего, метастазы. Признаки перенесенного компрессионного перелома тела Th_{VI} (рис. 1). Рекомендована консультация онколога.

Консультация онколога: на основании данных КТ органов грудной клетки, повышения содержания общего белка в крови, больше данных, подтверждающих ММ.

Консультация гематолога: для исключения ММ выполнена стерильная пункция.

Миелограмма от 13.04.18: бласты 0, плазматические клетки 32,5 (норма 0,1–1,8%). Встречаются двуядерные плазматические клетки.

Консультация гематолога повторно: диагноз ММ подтвержден. Запланирована курсовая полихимиотерапия.

Рисунок 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента А. от 11.04.18



Рентгенография черепа в двух проекциях от 20.04.18: в проекции правой височной области определяется фокус затемнения овальной формы с четкими и ровными контурами, размером 8×7 мм, интенсивное, не совсем гомогенное по структуре.

Иммунофиксация сыворотки крови с пентавалентной сывороткой от 26.04.18: моноклональная секреция G-каппа 48,9 г/л; повышен уровень бета-2-микроглобулина. 26.04.18 секреция белка Бенс-Джонса не выявлена.

Согласно критериям установления диагноза/состояния [1], симптомная ММ должна соответствовать следующим критериям:

- 1) наличие в костном мозге $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток в сочетании со следующими симптомами: анемия нормохромная нормоцитарная, уровень гемоглобина на 2 г/дл (20 г/л) меньше нижней границы нормы или < 10 г/дл (< 100 г/л); 1 остеолитический очаг или более, в том числе подтвержденных данными рентгенографии костей, спиральной КТ или позитронной эмиссионной томографии; более 1 очага поражения костного мозга, выявленного при магнитно-резонансной томографии костей;
- 2) другие симптомы: частые бактериальные инфекции (> 2 эпизодов в течение 12 мес).

Диагноз при выписке: ИБС, стенокардия напряжения ФК III. ПИКС (ИМ в 2005, 2012, 2014 гг.). Стентирование ПКА (2014 г.). Нарушение ритма сердца: односторонняя, парная полиморфная желудочковая экстрасистолия. ГБ III стадии. Риск 4. ХСН IА стадии, ФК III. Атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозированием: справа – внутренняя сонная артерия 20%; слева – общая сонная артерия 20%. Хроническая болезнь почек, I стадия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, стадия 2В. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки 2-й степени.

ММ, IIIA стадия. Распространенный остеодеструктивный синдром, компрессионный (консолидированный?) перелом тела позвонка Th_{VI}. Торакалгия мышечно-тоническая, нейродистрофическая форма, обусловленная дегенеративными изменениями в грудном отделе позвоночника. Правостороннее искривление поясничного отдела позвоночника 1-й степени. Остеохондроз L_{II}–S_{IV}, спондилоартроз L_{IV}–S_I, деформирующий спондилез L_{II}–L_{IV}. Нестабильность позвонков L_{II} и L_{III}.

По поводу ММ проводилась курсовая полихимиотерапия VCD (бортезомиб/циклофосфан/дексаметазон), 1-й курс с 19.04.18, 2-й курс – 11.05.18, 3-й курс – 19.06.18–28.06.18.

Рекомендованное лечение при выписке: антиагреганты (АСК и клопидогрел), статины, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов

(АМКР), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы протонного насоса.

Ухудшение самочувствия 29.06.19, с 3.00 выраженная боль в грудной клетке жгучего характера, которая сопровождалась слабостью, холодным потом. Самостоятельно принял изосорбид динитрат. В связи с рецидивом болевого синдрома вызвана СМП. На ЭКГ: синусовый ритм, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, патологический зубец Q в III отведении, подъем сегмента ST до 2 мм в III отведении, снижение ST до 3 мм в отведениях V₄₋₆. По сравнению с ЭКГ от 2018 г. без особой динамики. Оказана помощь: спрей изосорбид динитрата, морфин, АСК, клопидогрел, гепарин. Боль значительно уменьшилась до уровня остаточного дискомфорта. Доставлен в стационар.

ЭКГ 29.06.2019: синусовый ритм, ЧСС 74 уд/мин, электрическая ось сердца резко отклонена влево, угол альфа 37°. Увеличение левого предсердия. Комплекс QS в III, aVF отведениях, низкоамплитудный зубец R во II отведении. Подъем сегмента ST на 1,0–1,5 мм в отведениях II, III, aVF, V₃, V₅, V₆, на 2,0 мм в V₄ с переходом в положительный зубец T. Депрессия сегмента ST на 1,0 мм с переходом в отрицательный зубец T в отведениях I, aVL.

Тропонин I в динамике: 0,2, 33 и 53,3 нг/мл (норма менее 1 нг/мл).

ЭхоКГ: ФВ ЛЖ 30%.

Экстренная КГ: ПКА – неровность контуров на всем протяжении со стенозированием просвета в среднем сегменте в пределах 40%. Стент дистального сегмента проходим, рестеноз в стенке в пределах 40%. Заднебоковая ветвь – стеноз проксимальной трети в пределах 30%. Ствол левой коронарной артерии – гемодинамически значимых изменений контуров просвета не выявлено. Передняя нисходящая артерия – стент среднего сегмента проходим, рестеноз в стенке в пределах 90%. Первая диагональная ветвь – субокклюзия устья. Промежуточная артерия – гемодинамически значимых изменений контуров просвета не выявлено. Визуализируются внутрисистемные коллатерали в дистальный сегмент ветви тупого края. Огибающая артерия – гемодинамически значимых изменений контуров просвета нет. Ветвь тупого края – окклюзия от устья. Выполнена безуспешная попытка стентирования передней нисходящей артерии.

На фоне терапии в стационаре боли не рецидивировали.

Выписан с диагнозом: ИБС, ИМ с подъемом сегмента ST переднебоковой стенки ЛЖ от 29.06.19. Острая сердечная недостаточность, класс II по классификации Killip. Безуспешная попытка баллонной ангиопластики передней нисходящей артерии.

Рекомендованное лечение при выписке: антиагреганты (АСК и клопидогрел), статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы протонного насоса.

С февраля 2020 г. проводился очередной курс химиотерапии по поводу ММ, после чего в течение 2 нед снизилась толерантность к физическим нагрузкам, участились боли в грудной клетке жгучего характера, возросла потребность в нитратах.

25.02.20 обратился в поликлинику по месту жительства, на приеме у терапевта возникли боли в грудной клетке жгучего характера, вызвана бригада СМП, доставлен в стационар с диагнозом ИБС, нестабильная стенокардия.

На догоспитальном этапе оказана медицинская помощь: АСК, клопидогрел, изосорбид динитрат (без эффекта), морфин (болевого синдром купирован), гепарин. Госпитализирован в стационар.

Тропонин I в динамике: 0,2, 0,2 и 0,69 нг/мл (норма – не более 1 нг/мл).

ЭхоКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону 21%.

В течение 1-го дня госпитализации у пациента развилась левожелудочковая недостаточность и усилился болевой синдром, что потребовало введения наркотических анальгетиков.

Экстренная КГ и чрескожное коронарное вмешательство от 25.02.20: тип кровообращения правый. Передняя нисходящая артерия: окклюзия проксимальной трети, контрастируются слабые межсистемные коллатерали. Огибающая артерия: диаметр второй ветви тупого края менее 2 мм, окклюзия от устья, контрастируются внутрисистемные коллатерали. ПКА: стеноз средней трети до 40%. Проведено стентирование передней нисходящей артерии (2 стента с лекарственным покрытием; рис. 2).

КТ органов грудной клетки и позвоночника от 26.02.20: структура костей грудной клетки, видимого отдела позвоночника неоднородная за счет множественных разнокалиберных, полиморфных, четко отграниченных гиподенсных очагов до 10 мм, без признаков нарушения це-

лостности кортикального слоя. Передняя клиновидная деформация позвонка Th_{VI} со снижением высоты тела >40%. Консолидированные переломы переднего отрезка III ребра справа. Новых переломов не обнаружено.

Стационарное лечение проводилось с 25.02.20 по 06.03.20, выписан с улучшением.

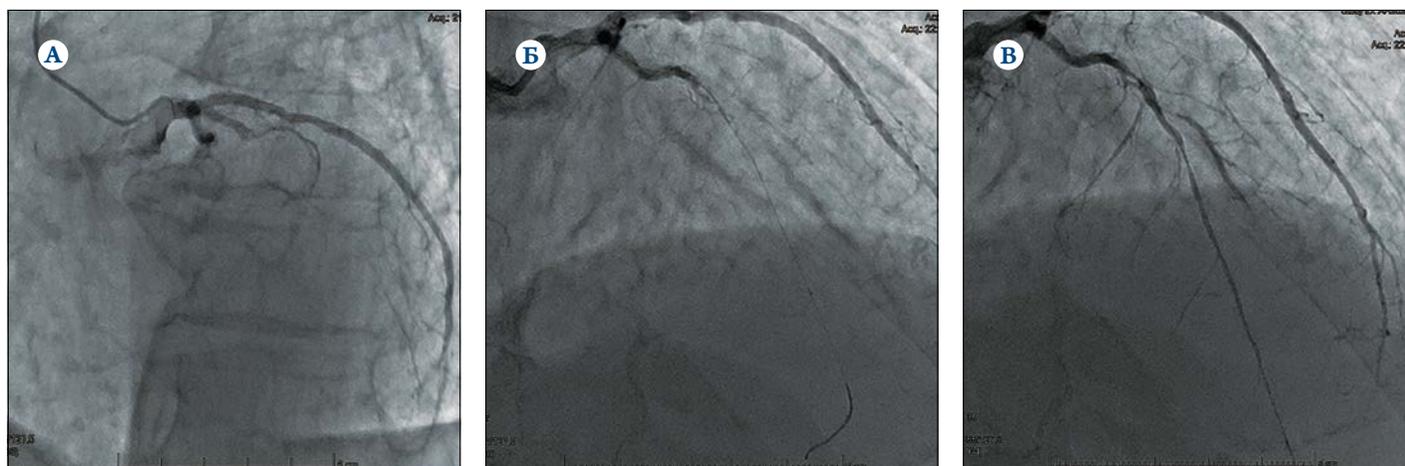
Диагноз при выписке: ИБС: стенокардия напряжения ФК II. ПИКС (ИМ в 2005, 2012, 2014, 2019 гг.). Стентирование ПКА (2014 г.). Нарушение ритма сердца: частые желудочковые и единичные наджелудочковые экстрасистолы. ГБ III стадии. Риск 4. Аортальная недостаточность 2–3-й степени. Митральная недостаточность 2-й степени. ХСН IIА стадии, ФК III. Острая левожелудочковая недостаточность от 26.02.20. ХБП, стадия I. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, рубцовая стадия. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки 2-й степени.

ММ, IIIА стадия с парапротеинемией, диффузно-очаговая форма, курсовая химиотерапия (02.2020 г.). Передняя клиновидная деформация позвонка Th_{VI}. Консолидированные переломы переднего отрезка III ребра справа. Торакалгия.

Рекомендованное лечение при выписке: антиагреганты (АСК и клопидогрел), статины, бета-адреноблокаторы, АМКР, ингибиторы АПФ, блокаторы протонного насоса.

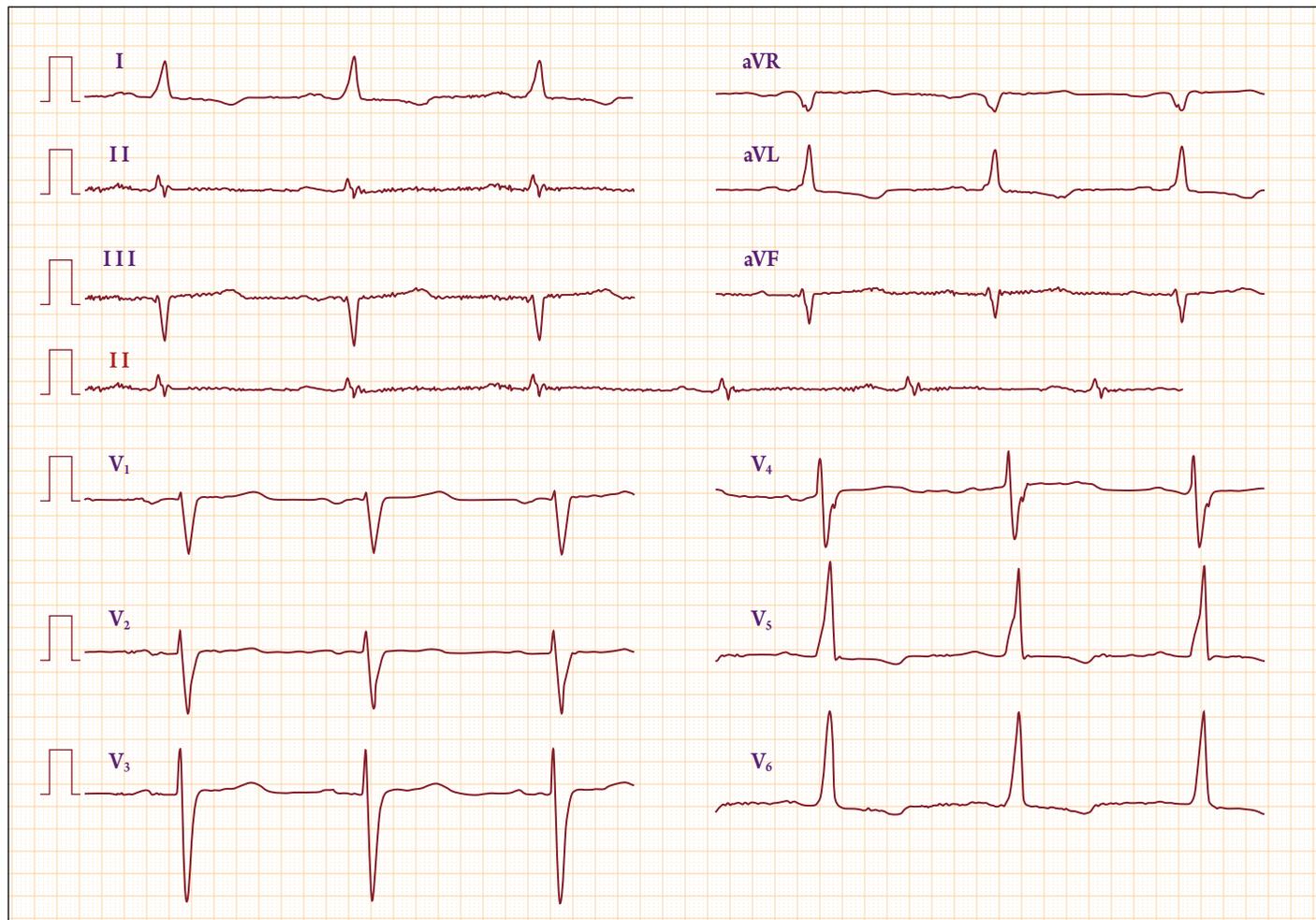
С апреля 2000 г. проводился очередной курс химиотерапии, после чего вновь возникло ухудшение состояния в течение нескольких дней – снизилась толерантность к физическим нагрузкам, появились боли в грудной клетке давящего, сжимающего характера, без иррадиации. Возросла потребность в нитратах в течение дня. 16.04.20 возникли сильные боли в грудной клетке давящего характера, вызвал бригаду СМП. На догоспитальном этапе оказана медицинская помощь: изосорбид динитрат, гепарин, АСК, клопидогрел. Госпитализирован в стационар.

Рисунок 2. Данные коронарографии пациента А. от 25.02.20



А – передняя нисходящая артерия: окклюзия проксимальной трети; Б – проведение проводника в переднюю нисходящую артерию; В – установка 2 стентов в переднюю нисходящую артерию.

Рисунок 3. ЭКГ пациента А. от 16.04.20



На ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС 73 уд/мин, снижение сегмента ST на 0,5 мм, отрицательные зубцы Т в отведениях I, aVL, V₅–V₆, комплекс QS в III, aVF, слабое нарастание зубца R в отведениях V₁–V₄ без динамики с предыдущей ЭКГ (рис. 3).

Тропонин I дважды отрицательный. КГ от 17.04.20 в сравнении с данными от 25.02.20 без существенной динамики. Стенты проходимы.

Общий анализ крови от 16.04.20: СОЭ 58 мм/ч, лейкоциты $3,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты 151×10^9 /л. Биохимический анализ крови от 16.04.20: общий белок 75 г/л, креатинин 99 мкмоль/л, СКФ 79 мл/мин/1,73 м², ХС ЛНП 1,8 ммоль/л, кальций 1,15 ммоль/л. ЭхоКГ от 17.04.20: ФВ ЛЖ по Симпсону 24%.

Стационарное лечение проводилось с 16.04.20 по 21.04.20, боли не беспокоили. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Диагноз при выписке: ИБС, стенокардия напряжения ФК III. ПИКС (ИМ в 2005, 2012, 2014, 2019 гг.) Экстренная КГ от 17.04.20. Нарушение ритма сердца: частые желудочковые и единичные наджелудочковые экстрасистолы. Аортальная недостаточность 2–3-й степени. Митральная недостаточность 2-й степени. ГБ

III стадии. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Дислипидемия. Риск 4. ХСН IIА стадии, ФК III. Легочная гипертензия средней степени. ХБП, I стадии. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, рубцовая стадия. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки 2-й степени.

ММ с парапротеинемией, диффузно-очаговая форма, IIIА стадия, курсовая химиотерапия (04.2020 г.). Передняя клиновидная деформация позвонка Th_{IV}. Консолидированные переломы переднего отрезка III ребра справа. Торакалгия. Рекомендованное лечение при выписке: антиагреганты (АСК и клопидогрел), аторвастатин 40 мг, бисопролол 5 мг, рамиприл 5 мг.

Заключение

В приведенном клиническом случае у пациента с множественной миеломой было 7 госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома. В хронологическом отношении последние 3 госпитализации по поводу острого коронарного синдрома следовали сразу после проведения курсов химиотерапии множественной миеломы. Течение ишемической болезни сердца у пациента с множественной миеломой характеризовалось следующими особен-

ностями: торакалгия в связи с поражением позвоночника длительное время маскировала множественную миелому; все эпизоды экстренной госпитализации при возникновении клинической картины острого коронарного синдрома требовали проведения коронарографии для исключения тромбоза ранее установленных стентов; возможное ухудшение состояния пациента в виде повторных эпизо-

дов острой коронарной недостаточности было связано с кардиотоксическим эффектом лекарственных средств для лечения множественной миеломы.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Russian Association of Oncologists. National Hematological Society. Russian professional society of oncohematologists. Clinical guidelines. Multiple myeloma. S90.0. Av. at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/mnozhestvennaja_mieloma.pdf. 2020. [Russian: Ассоциация онкологов России. Национальное гематологическое общество. Российское профессиональное общество онкогематологов. Клинические рекомендации. Множественная миелома. С90.0. 2020. Доступно на: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/mnozhestvennaja_mieloma.pdf]
2. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G., Abdurakhmanov D.T., Abuzarova G.R., Ageeva T.A., Alekseev S.M. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphatic proliferative diseases. Av. at: <https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/02/Rossii-skie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-limfoproliferativnyh-zabolevanii-2018.pdf>. 2018. [Russian: Поддубная И.В., Савченко В.Г., Абдурахманов Д.Т., Абузарова .Р., Агеева Т.А., Алексеев С.М. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2018. Доступно на: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy>]
3. Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (lecture). Hematology Bulletin. 2014;10(3):6–39. [Russian: Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лекция). Вестник гематологии. 2014;10(3):6-39]

ЭЛИКВИС®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приво- дил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



↓ **21%**
ИНСУЛЬТ /
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ **31%**
БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ **11%**
ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ

«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

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

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

* По сравнению с варфаринем. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS³. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC: recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К.

Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com



Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



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

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021



А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином^{1,*}
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином^{2,**}
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС^{3,‡}
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации⁴⁻⁶

ЕЩЁ 1357 ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый рак вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписаксан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении инсульта с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки,

симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор[†], диарея, рвота[†], кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях[†], кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[†]), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины[†]), лихорадка[†], периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности печеночных[†] трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

[†] наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

[‡] наблюдались при лечении ВТЗ как очень часто у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621–32. 3. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62–73. 6. Mahtani K.R. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром.

* Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. ** В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, удвоение суточного уровня креатинина, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. † По данным крупного мета-анализа РКИ у пациентов с различными показаниями к применению ОАК терапия ривароксабаном была связана со снижением рисков развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо). Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследований представлены в первоисточнике.

PP-XAR-RU-0434-1