

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

10'2021

Том 61

ОКС У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ  
ЗАБОЛЕВАНИЕМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОМАРКЕРОВ  
GDF-15, NT-PROBNP, HS-CRP

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ  
НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА  
И ПОСТИНФАРКТНОГО  
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ИМПСТ

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ,  
ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СОСТОЯНИЕ ССС,  
В ОЦЕНКЕ ГОСПИТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА  
У БОЛЬНЫХ COVID-19

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ИМПЛАНТАЦИИ ИСКУССТВЕННЫХ  
ВОДИТЕЛЕЙ РИТМА ПОСЛЕ  
ЛЕВОПРЕДСЕРДНОЙ ИЛИ БИАТРИАЛЬНОЙ  
АБЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ  
С АКШ У БОЛЬНЫХ ИБС И ДЛИТЕЛЬНО  
ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФП

ASSESSMENT OF GLOBAL LONGITUDINAL  
STRAIN AND PLASMA NATRIURETIC PEPTIDE  
IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC LEFT  
VENTRICULAR DYSFUNCTION

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN  
ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES  
AND ADVERSE CARDIAC REMODELING AFTER MI

ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ  
ТЕРАПИИ ПРИ ФП В СОЧЕТАНИИ  
С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕГКОГО ТЕЧЕНИЯ  
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ  
У ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛАГ



# 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 РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ<sup>1-5</sup>

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 применяют 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 Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ 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 Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Юперิโอ 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 Юперิโอ входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперิโอ (клинически выраженное снижение АД, гипотензия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ 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 гипертензивной болезнью и сердечной недостаточностью рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юперิโอ можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА. **Пациенты особых категорий.** **Пациенты с нарушениями функции почек.** У пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и тяжелыми нарушениями функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Безопасность и эффективность препарата Юперิโอ у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 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) коррекции дозы препарата Юперิโอ 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. Препарат Юперิโอ не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.** Данных по безопасности и эффективности применения препарата Юперิโอ 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 аликисрен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). - Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билирубин цирроз и холестаза. - Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. - Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. - Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** - Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с ИАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ИАПФ. Применение ИАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперิโอ. - 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 Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. - Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей 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 Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. 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 негнойной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. У пациентов со стенозом 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 с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после последнего приема. **Побочное действие.** **Сердечная недостаточность.** Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гиперкалиемия; часто - гипокалиемия. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, 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 - головокружение. **Взаимодействие.** - Одновременное применение противоположных: Противопоказано одновременное применение препарата Юперิโอ с аликисрен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и не рекомендовано у других пациентов). Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. - Одновременное применение не рекомендовано: АРА. - Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперิโอ со статинами, силденафилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, 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 открытое исследование у пациентов с СНнФВ, 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. Dzau V, Braunwald E. Am Heart J. 1991;121(4 Pt 1):1244-63. 5. Ambrosy A.P. 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 СНнФВ, госпитализированных по причине ОДЖН, продолжительностью 8 недель с последующим 4-х недельным открытым периодом, n=881. \*Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией. 267381/UPE/ALL/072/10

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

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

# КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## KARDIOLOGIJA

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

## 10'2021

## 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)     | Задионченко В. С. (Москва)      | Соколов Е. И. (Москва)            |
| Ардашев А. В. (Москва)      | Затейщиков Д. А. (Москва)       | Сеферович Петар (Сербия)          |
| Аронов Д. М. (Москва)       | Капелько В. И. (Москва)         | Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург) |
| Батыралиев Т. А. (Киргизия) | Карпов Ю. А. (Москва)           | Скибицкий В. В. (Краснодар)       |
| Бойцов С. А. (Москва)       | Кобалава Ж. Д. (Москва)         | Тарловская Е. И. (Н. Новгород)    |
| Васюк Ю. А. (Москва)        | Козиолова Н. А. (Пермь)         | Филиппатос Герасимос (Греция)     |
| Галевич 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 18.10.2021. 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

- Острый коронарный синдром у пациентов с онкологическим заболеванием: особенности течения и возможности прогнозирования госпитального и отдаленного (6 месяцев) периодов с использованием биомаркеров GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP  
*Шаленкова М.А., Иванов А.В., Климкин П.Ф.* . . . . . 4
- Взаимосвязь электрической нестабильности миокарда и постинфарктного ремоделирования у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST  
*Олейников В.Э., Барменкова Ю.А., Душина Е.В., Голубева А.В.* . . . . . 14
- Значение показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, в оценке госпитального прогноза у больных COVID-19  
*Ковтюх И.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Баймуканов А.М., Никитин А.Э., Дворникова С.Н.* . . . . . 26
- Анализ влияния на бюджет здравоохранения и потребителей использования препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 при лечении пациентов с атерогенной дислипидемией  
*Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Rogov В.А.* . . . . . 36
- Сравнительная характеристика имплантации искусственных водителей ритма после левопредсердной или биатриальной абляции предсердий в сочетании с аорто-коронарным шунтированием у больных ишемической болезнью сердца и длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий  
*Калыбекова А.Т., Рахмонов С.С., Лукинов В.А., Чернявский А.М.* . . . . . 46
- Assessment of global longitudinal strain and plasma natriuretic peptide in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction  
*Ganchimeg Ulziisaikhan, Mungun-Ulzii Khurelbaatar, Chingerel Khorloo, Naranchimeg Sodovsuren, Altaisaikhan Khasag, Tsolmon Unurjargal* . . . . . 53

|                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Evaluation of the relationship between anti-inflammatory cytokines and adverse cardiac remodeling after myocardial infarction<br><i>Eyyupkoca Ferhat, Ercan Karabekir, Karakus Gultekin, Karayigit Orhan, Yildirim Onur, Eyerci Nilnur</i> . . . . . | 61 |
| The impact of atrial flow regulator implantation on hemodynamic parameters in patients with heart failure<br><i>Bakhshaliyev Nijad, Ozdemir Ramazan</i> . . . . .                                                                                    | 71 |

## ОБЗОРЫ

|                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Особенности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в сочетании с нарушением функции почек<br><i>Новикова Т.Н.</i> . . . . .                                                         | 81 |
| Возможности и ограничения применения бета-адреноблокаторов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких<br><i>Кароли Н.А., Ребров А.П.</i> . . . . . | 89 |
| Мнение по проблеме. Спиринолактон: новый поворот старой истории<br><i>Орлова Я. А., Беграмбекова Ю. А., Плисюк А. Г.</i> . . . . .                                                               | 99 |

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

|                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Тройная комбинированная терапия мацитентаном, риюцигуатом и селексипагом у больной с идиопатической легочной артериальной гипертензией III функционального класса<br><i>Прошкина А.А., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н.</i> . . . . . | 104 |
| Клинический случай легкого течения новой коронавирусной инфекции у пациентки с идиопатической легочной гипертензией<br><i>Грацианская С.Е., Демченкова А.Ю., Мартынюк Т.В., Веселова Т.Н., Терновой С.К.</i> . . . .                          | 108 |

Шаленкова М.А.<sup>1</sup>, Иванов А.В.<sup>1</sup>, Клишкин П.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38», Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород, Россия

## ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГОСПИТАЛЬНОГО И ОТДАЛЕННОГО (6 МЕСЯЦЕВ) ПЕРИОДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОМАРКЕРОВ GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценка клинических особенностей течения острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с онкологическими заболеваниями (ОЗ) и определение роли биомаркеров GDF-15, NT-proBNP и hs-CRP в прогнозировании ближайшего и отдаленного периодов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Материал и методы   | У 88 пациентов (34 – ОКС с ОЗ и 54 – ОКС без ОЗ) в первые сутки госпитализации оценивали жалобы, данные анамнеза, объективные, лабораторно-инструментальные данные и определяли содержание в крови биомаркеров: GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP. Анализировали частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), исходы госпитального и отдаленного (6 месяцев) периодов. Статистическая обработка результатов проведена в программе Statistica 12.0, MedCalc 19.1.7. Уровень статистической значимости: $p < 0,05$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Результаты          | В группе больных с ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, начало заболевания чаще было атипичным с одышкой и/или общей слабостью, чаще регистрировалась острая сердечная недостаточность III–IV класса по Killip (29 и 7%, $p = 0,01$ ), был ниже средний уровень гемоглобина ( $125,6 \pm 27,9$ и $141 \pm 16,6$ г/л, $p = 0,003$ ), протромбинового индекса ( $76,4 \pm 15,2$ и $84,9 \pm 17,6\%$ , $p = 0,003$ ), фракции выброса левого желудочка ( $47,7 \pm 6,1$ и $50,7 \pm 7,2\%$ , $p = 0,02$ ) и выше медиана содержания GDF-15 ( $1,95 [1,3; 2,8]$ и $1,45 [1,2; 2,0]$ нг/мл, $p = 0,03$ ), NT-proBNP ( $947,3 [517,8; 1598,2]$ и $491,1 [85,1; 1069,1]$ пг/мл, $p = 0,006$ ), hs-CRP ( $14,1 [8,15; 36,75]$ и $7,8 [4,4; 16,2]$ мг/л, $p = 0,01$ ). Наличие ОЗ ассоциировалось с развитием ССО, в том числе ургентных конечных точек в отдаленном периоде, а также увеличивало вероятность наступления летального исхода в течение 6 месяцев после выписки. С целью прогнозирования риска развития ССО у больных ОКС с ОЗ предложены 2 модели, которые имели высокую прогностическую значимость ( $AUC > 0,9$ ). В отдаленном периоде величина NT-proBNP (точка отсечения $> 524,5$ пг/мл) была статистически значимым предиктором в отношении развития конечных точек, с высокой прогностической значимостью ( $AUC > 0,8$ ). |
| Заключение          | Особенности клинического течения ОКС у больных ОЗ свидетельствуют о необходимости выделения последних в отдельную группу. Дополнительное использование разработанных моделей, наряду со стандартной оценкой риска по шкале GRACE, позволит персонализировать ведение больных ОКС с ОЗ в госпитальном и отдаленном (6 месяцев) периодах.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ключевые слова      | Острый коронарный синдром; онкологические заболевания; GDF-15; NT-proBNP; hs-CRP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Для цитирования     | Shalenkova M.A., Ivanov A.V., Klimkin P. F. Acute coronary syndrome in patients with cancer: features of the course and the possibility of predicting hospital and long-term (6 months) periods using GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP biomarkers. Kardiologiya. 2021;61(10):4–13. [Russian: Шаленкова М.А., Иванов А.В., Клишкин П.Ф. Острый коронарный синдром у пациентов с онкологическим заболеванием: особенности течения и возможности прогнозирования госпитального и отдаленного (6 месяцев) периодов с использованием биомаркеров GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP. Кардиология. 2021;61(10):4–13]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Автор для переписки | Шаленкова Мария Алексеевна. E-mail: mshalenkova@yandex.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

### Введение

Максимальный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе от острого коронарного синдрома (ОКС), отмечается в первые 6 месяцев и через 5 лет с момента подтверждения диагноза «онкологическое заболевание» (ОЗ) и проведения противоопухолевой терапии [1].

Высокая частота развития ОКС у больных ОЗ (1,9–4,2%) обусловлена быстрым развитием и/или прогрессированием атеросклероза, изменениями в системе гемостаза, поражением коронарных артерий (КА) после лучевой терапии, кардиотоксичностью противоопухолевого лечения. При этом ОКС часто развивается при прогрессировании ОЗ, прове-

дении химио- и лучевой терапии, хирургических вмешательств [2].

Течение ОКС у больных ОЗ нередко имеет неблагоприятный исход. Так, по данным Velders М.А. с соавт. (2013), пациенты с ОЗ, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), имели более чем двукратное увеличение риска летального исхода (ЛИ) в госпитальном периоде по сравнению с пациентами без ОЗ (17,4 и 6,5% соответственно,  $p < 0,05$ ), а также худшую выживаемость в течение первого года после выписки (28,1 и 11,9% соответственно,  $p < 0,05$ ) [3]. По данным исследования Iannascone М. с соавт. (2018) ( $n=15401$ , из них с ОЗ – 926), наличие ОЗ у больных с ОКС было одним из независимых предикторов развития первичной конечной точки (смерть и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ)) в течение первого года после выписки (отношение рисков (ОР) 2,1; доверительный интервал (ДИ): 1,8–2,5;  $p < 0,001$ ) [4].

В то же время в действующих рекомендациях по ведению больных с ОКС с и без подъема сегмента ST (ОКСпST и ОКСбпST соответственно) не представлено четкой позиции по ведению больных с ОКС с ОЗ [5, 6]. Поэтому стратификация риска у этой категории лиц является актуальной задачей. Для прогнозирования течения ОКС известны различные способы, в том числе модели и шкалы (GRACE, TIMI, CRUSADE, PURSUIT, РЕКОРД и др.) [5–7]. Однако в них не учитывается наличие ОЗ.

Последние годы в литературе обсуждается предикторная роль различных биомаркеров (фактора роста и дифференцировки-15 (GDF-15), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и др.) у больных с ОКС [8–15].

GDF-15 – маркер воспаления (в том числе в атеросклеротической бляшке) и апоптоза клеток, в первую очередь атипичных. Он активно экспрессируется в сердце при ишемическом повреждении кардиомиоцитов, прогрессировании фиброза и ремоделировании миокарда [8]. В то же время известно, что динамика уровня GDF-15 отражает прогрессирование ОЗ, эффективность противоопухолевой терапии и развитие кардиотоксичности на фоне химиотерапии [9].

NT-proBNP – один из наиболее изученных биомаркеров, являющийся независимым предиктором низкой выживаемости больных с ОКС как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [10]. Ранее было показано, что у больных ОЗ, получающих курсы химиотерапии, контроль уровня NT-proBNP эффективен для оценки риска развития кардиотоксичности [11].

hs-CRP – является классическим белком острой фазы воспалительных реакций. По данным мета-анали-

за ( $n=83995$ ), в который было включено 14 исследований, посвященных влиянию повышенного содержания hs-CRP на прогноз при различных заболеваниях, установлено, что он способен независимо прогнозировать риск смерти от всех причин (ОР 1,75; 95% ДИ: 1,55–1,98), в том числе от ОЗ (ОР 1,25; 95% ДИ: 1,13–1,38) и от ССЗ (ОР 2,03; 95% ДИ: 1,65–2,50) [12].

Эффективность использования данных биомаркеров при ОКС показана в ряде работ. Так, была разработана мультифакторная модель стратификации риска ЛИ в ближайшем и отдаленном периодах ОКСпST с использованием шкалы GRACE и биомаркера GDF-15 [13]. По другим данным, добавление GDF-15 и NT-proBNP к шкале GRACE приводило к улучшению прогностической значимости последней в отношении развития ЛИ и/или нефатального ИМ в течение 6 месяцев после выписки у больных ОКС [14].

В то же время прогностическая эффективность данных моделей и шкал не оценивалась у больных с ОКС с ОЗ.

## Цель работы

Оценка клинических особенностей течения ОКС у больных ОЗ и определение роли биомаркеров GDF-15, NT-proBNP и hs-CRP в прогнозировании ближайшего и отдаленного (6 месяцев) периодов заболевания.

## Материал и методы

Исследование было проведено на базе Регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород.

Критерии включения в исследование: ОКСпST или ОКСбпST (диагноз устанавливали в соответствии с принятыми рекомендациями [5, 6]), возраст пациентов  $\leq 85$  лет и для основной группы – верифицированное ОЗ (в стадии подготовки к лечению, в период лечения или после его завершения в срок  $< 10$  лет). Критерии исключения: возраст  $> 85$  лет; раковая кахексия, хроническая сердечная недостаточность III стадии до настоящей госпитализации, СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, острое инфекционное заболевание, психические заболевания.

Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями [5, 6].

Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 88 пациентов (34 – ОКС с ОЗ, 54 – ОКС без ОЗ), у которых изучали в крови уровни следующих биомаркеров: GDF-15, NT-proBNP,

hs-CRP. В дальнейшем эти подгруппы обозначали как ОКС с ОЗ (n=34) и ОКС без ОЗ (n=54).

Средний возраст больных с ОКС (n=88) – 65,5±8,8 лет, из них 49 (56%) мужчин. При поступлении ОКСбпСТ был у 50% больных (n=44). За время госпитализации ИМ диагностирован у 80% больных (n=70, из них у 48 – Q-ИМ).

У всех пациентов с ОКС оценивали жалобы, данные анамнеза, объективные и лабораторно-инструментальные данные, частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), исходы госпитального и отдаленного (6 месяцев) периодов. ССО были разделены на urgentные (кардиогенный шок, отек легких, тромбоз стента, фибрилляция желудочков, разрыв миокарда) и неurgentные (ранняя постинфарктная стенокардия, острая аневризма левого желудочка, пароксизм наджелудочковой тахикардии, фибрилляция предсердий).

К конечным точкам (за 6 месяцев наблюдения) относили: смерть от ССЗ, повторный ИМ, повторную госпитализацию с ОКС, проведение ЧКВ или коронарного шунтирования.

Забор крови для определения содержания GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP у больных с ОКС (n=88) проводили в первые сутки госпитализации. Пробирки с кровью центрифугировали и замораживали в специальных условиях. В дальнейшем одномоментно, в лицензированной «Централизованной лаборатории «АВК-Мед», в соответствии с инструкциями фирм-производителей, определяли: иммуноферментным методом содержание GDF-15 (нг/мл) и NT-proBNP (пг/мл) [тест-системы «Cloud-Clone Corp.» (Китай) и «Вектор-Бест» (Россия) соответственно], методом иммунотурбидиметрии содержание hs-CRP (мг/л) (тест-система «Cobas, RocheDiagnostics», Швейцария). Границы референсных значений для GDF-15–0,15–1,2 нг/мл (по данным литературы [9, 10, 14]), NT-proBNP – 0–200 пг/мл, hs-CRP – 0–5 мг/л (в соответствии с инструкциями фирм-производителей). Следует отметить, что забор крови у всех больных выполнен до развития ССО.

Для оценки риска смерти и повторного ИМ в госпитальном и постгоспитальном периодах использовали шкалу GRACE [5, 6].

Селективная коронарография (СКГ) выполнена у 82% (n=72) пациентов (у 18% получен письменный отказ на проведение инвазивного вмешательства). Гемодинамически значимым считали стеноз коронарной артерии (КА) >50% [5, 6], который был выявлен у 75% (n=66) больных. Стентирование КА проведено у 70% больных (n=62), у всех был зарегистрирован нормальный кровоток (TIMI-3) в КА на месте вмешательства.

Структура ОЗ у больных с ОКС (n=34) была неоднородной: рак легких (n=8), гематологические заболевания (n=7), рак молочной железы (n=5), рак предстательной

железы (n=4), рак матки (n=3), рак желудочно-кишечного тракта (n=3), другие локализации (n=4). При этом полученная структура ОЗ у больных с ОКС в нашем исследовании соответствовала данным литературы [3], в том числе результатам многоцентровых исследований [1, 4].

По классификации TNM: число пациентов с T<sub>1-2</sub> составило 50%, T<sub>3-4</sub> – 27% (23% – не классифицировались (с гематологическими заболеваниями, глиобластомой)). На момент госпитализации с ОКС 59% (n=20) больных проходили лечение ОЗ, у остальных (n=14) противоопухолевая терапия осуществлялась в период от 2 до 8 лет до развития ОКС (средний срок 4±1,8 года). При этом проводились: хирургические вмешательства – у 62% (n=21), химиотерапия – у 41% (n=14), лучевая терапия – у 18% (n=6) пациентов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 12.0 фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 19.1.7. фирмы Softwa (Бельгия). Вид распределения признака определялся с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) при нормальном распределении, в виде медианы (Me) и квартильного интервала (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>) в случае ненормального распределения. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и процентов (%). При сравнении количественных признаков использовался критерий Манна–Уитни, для категориальных показателей – двусторонний критерий χ<sup>2</sup> Пирсона. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R) Спирмена. Для выявления параметров, связанных с развитием неблагоприятных событий (ССО в госпитальном периоде), выполнен логистический регрессионный анализ. Для построения уравнения логистической регрессии, позволяющего прогнозировать принадлежность объекта к тому или иному состоянию, использовали формулу:

$$Y = a + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_n \times X_n [16],$$

где Y – переменная отклика, a – константа, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>n</sub> – предикторные переменные, β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>, β<sub>n</sub> – коэффициенты соответствующих предикторных переменных. Для определения оптимального соотношения значений чувствительности и специфичности созданной прогностической модели проводили ROC-анализ с построением характеристической кривой (ROC-curve) и указанием площади под кривой (AUC). Оценку влияния изучаемых параметров на выживаемость больных с ОКС проводили при помощи построения кривых выживаемости Каплана–Мейера. Различия эмпирических функций выживаемости для изучаемых групп больных оценивали путем расчета критерия Гехана–Вилкоксона. Различия считали значимыми при p<0,05.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика групп больных ОКС с ОЗ и без ОЗ

| Показатель                             | ОКС с ОЗ<br>(n=34)      | ОКС без ОЗ<br>(n=54)    | p     |
|----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Жалобы при поступлении                 |                         |                         |       |
| Боль / дискомфорт в груди, n (%)       | 25 (74)                 | 44 (82)                 | 0,5   |
| Одышка, n (%)                          | 16 (47)                 | 14 (26)                 | 0,04  |
| Слабость, n (%)                        | 17 (50)                 | 15 (30)                 | 0,03  |
| Данные анамнеза                        |                         |                         |       |
| Возраст, лет <sup>2</sup>              | 66,7±7,8                | 64,1±9,6                | 0,2   |
| ИБС в анамнезе, n (%)                  | 24 (65)                 | 25 (46)                 | 0,03  |
| Перенесенный ИМ, n (%)                 | 12 (35)                 | 9 (17)                  | 0,045 |
| ЧКВ, n (%)                             | 7 (21)                  | 8 (15)                  | 0,5   |
| ГБ, n (%)                              | 32 (94)                 | 48 (89)                 | 0,6   |
| СД, n (%)                              | 8 (24)                  | 17 (32)                 | 0,6   |
| Объективные данные                     |                         |                         |       |
| САД, мм. рт. ст. <sup>2</sup>          | 131,2±22,2              | 138,2±22,4              | 0,2   |
| ЧДД, дв./мин <sup>2</sup>              | 18,9±2,5                | 17,8±1,6                | 0,04  |
| ЧСС, уд./мин <sup>2</sup>              | 80,4±13,8               | 79,3±12,7               | 0,6   |
| ОСН III–IV класса по Killip, n (%)     | 10 (29)                 | 4 (7)                   | 0,01  |
| Лабораторно-инструментальные данные    |                         |                         |       |
| Тропонин, нг/мл <sup>1</sup>           | 0,16<br>[0,0085; 1,865] | 0,22<br>[0,0015; 2,015] | 0,6   |
| Общий холестерин, ммоль/л <sup>1</sup> | 4,9<br>[4,2; 5,8]       | 5,1<br>[4,2; 6,2]       | 0,6   |
| Креатинин, мкмоль/л <sup>2</sup>       | 109,5±36,8              | 96,8±23,6               | 0,14  |
| СКФСКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 58,5±19,8               | 67,4±20,1               | 0,07  |
| Мочевина, ммоль/л <sup>1</sup>         | 6,8 [5,3; 9,4]          | 6 [4,6; 8,2]            | 0,09  |
| Гемоглобин, г/л <sup>2</sup>           | 125,6±27,9              | 141±16,6                | 0,003 |
| ПТИ, % <sup>2</sup>                    | 76,4±15,2               | 84,9±17,6               | 0,003 |
| ФВ ЛЖ, % <sup>2</sup>                  | 47,7±6,1                | 50,7±7,2                | 0,02  |
| Давление в ЛА, мм рт. ст. <sup>1</sup> | 36,5 [32; 42]           | 35 [30; 39]             | 0,1   |

Данные представлены в виде: <sup>1</sup> – Me [Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>], <sup>2</sup> – M±SD.

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, САД – систолическое артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОСН – острая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПТИ – протромбиновый индекс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛА – легочная артерия.

**Таблица 2.** Медианы уровня биомаркеров (GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP) в группе больных с ОКС с ОЗ и без ОЗ

| Показатель       | ОКС с ОЗ<br>(n=34)       | ОКС без ОЗ<br>(n=54)    | p     |
|------------------|--------------------------|-------------------------|-------|
| GDF-15, нг/мл    | 1,95 [1,3; 2,8]          | 1,45 [1,2; 2,0]         | 0,03  |
| NT-proBNP, пг/мл | 947,3<br>[517,8; 1598,2] | 491,1<br>[85,1; 1069,1] | 0,006 |
| hs-CRP, мг/л     | 14,1<br>[8,15; 36,75]    | 7,8<br>[4,4; 16,2]      | 0,01  |

Данные представлены в виде Me [Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>].

## Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена характеристика групп больных ОКС с ОЗ (n=34) и без ОЗ (n=54) в первые сутки госпитализации.

Как видно из таблицы 1, при поступлении в группе больных ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, пациенты достоверно чаще предъявляли жалобы на одышку и общую слабость, у них была выше частота ишемической болезни сердца и перенесенного ИМ в анамнезе. При этом группы были сопоставимы по возрасту и наличию сопутствующих заболеваний.

Установлено, что в группе пациентов с ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ (табл. 1) были статистически значимо выше частота дыхательных движений и проявления острой сердечной недостаточности (ОСН) III–IV класса по Killip; ниже средний уровень гемоглобина (Hb), протромбинового индекса (ПТИ) и величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), что соответствовало данным литературы. Так, в исследовании Лубягничевой Е. С. с соавт. (2018) в группе больных ИМпСТ с ОЗ (n=45), по сравнению с ИМпСТ без ОЗ (n=90), был ниже средний уровень Hb (115,56±23,07 и 133,70±16,45 г/л соответственно, p<0,001), средняя величина ФВ ЛЖ также была ниже, однако различия не достигали статистической значимости (47,76±10,68 и 49,55±10,04% соответственно, p>0,05) [17].

При этом большая частота проявлений ОСН в группе больных ОКС с ОЗ, вероятно может указывать на уже имевшееся нарушение функции ЛЖ в данной группе. Нельзя исключить, что ОКС у этих пациентов развился на фоне не диагностированного ранее нарушения функции ЛЖ, в том числе в результате кардиотоксичности противоопухолевой терапии уже после завершения последней, что соответствует данным литературы [1–3].

Важно отметить, что сравниваемые группы были сопоставимы по величине баллов, рассчитанных по шкале GRACE (средняя величина которых составила 131±34,2 и 132±29,7 соответственно, p=0,8).

Медианы уровня биомаркеров (GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP) в группе больных с ОКС с ОЗ и без ОЗ представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в группе больных с ОКС с ОЗ были статистически значимо выше медианы содержания всех исследуемых в работе биомаркеров, чем в группе с ОКС без ОЗ.

На момент госпитализации с ОКС курсы химиотерапии прошли 41% (n=14) пациентов из группы с ОКС с ОЗ. По данным Putt M. с соавт. (2015), более высокий уровень GDF-15 ассоциировался с развитием кардиотоксичности на фоне проводимой химиотерапии [18]. При этом его уровень оставался повышенным даже после завершения противоопухолевой терапии и восстанов-

ления нормальных значений других биомаркеров, таких как NT-proBNP.

Медиана содержания NT-proBNP в группе больных ОКС с ОЗ была практически в 2 раза выше, чем в группе больных ОКС без ОЗ (табл. 2), что, возможно, связано с повреждением миокарда при проведении противоопухолевой терапии [19], и/или как следствие более частых проявлений ОШН III–IV класса по Killip.

Медиана содержания hs-CRP была более чем в 1,5 раза выше в группе с ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ (табл. 2). По данным Shitara J. с соавт. (2019), повышенный уровень hs-CRP является предиктором развития ССО у пациентов с ОКС после перенесенного ЧКВ [20].

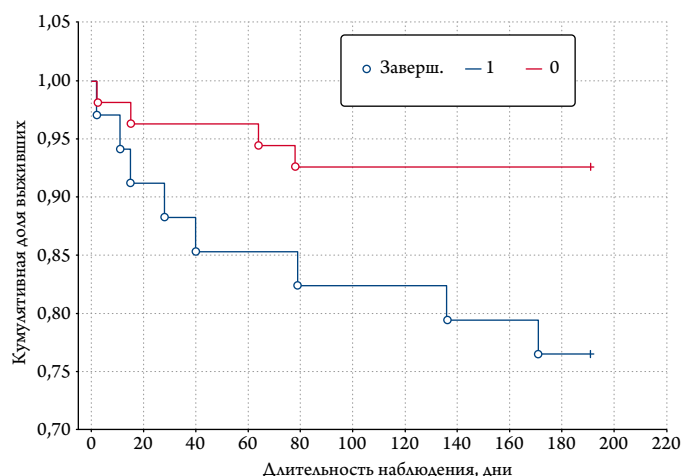
Таким образом, более высокие медианы содержания исследуемых биомаркеров в группе больных с ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, могут свидетельствовать о наличии и сохранении изменений в миокарде ЛЖ после проведения противоопухолевого лечения [19], с одной стороны, а с другой – могут быть значимыми предикторами развития неблагоприятных исходов в дальнейшем [13–15, 20].

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые связи между наличием ОЗ у больных с ОКС и уровнем GDF-15 ( $R=0,24$ ;  $p=0,026$ ), NT-proBNP ( $R=0,3$ ;  $p=0,005$ ), hs-CRP ( $R=0,27$ ;  $p=0,01$ ). При этом необходимо отметить, что группа больных ОКС с ОЗ была неоднородной по виду ОЗ, времени верификации диагноза и давности проведения противоопухолевой терапии.

В госпитальном периоде ССО развились у 53% ( $n=47$ ) пациентов, из которых больше половины были ургентными ( $n=26$ ). Среди неургентных ССО наиболее частыми были: желудочковые экстрасистолы высоких градаций по Lown ( $n=17$ ), фибрилляция предсердий ( $n=12$ ), ранняя постинфарктная стенокардия ( $n=7$ ), среди ургентных – отек легких ( $n=14$ ), кардиогенный шок ( $n=4$ ), ФЖ ( $n=3$ ). При этом в группе больных ОКС с ОЗ, по сравнению с ОКС без ОЗ, чаще регистрировались ССО (71 и 43% соответственно,  $p=0,01$ ), в том числе ургентные (56 и 13% соответственно,  $p<0,001$ ). При корреляционном анализе установлено, что наличие ОЗ статистически значимо ассоциировалось с развитием ССО ( $R=0,27$ ,  $p=0,01$ ), в том числе ургентных ( $R=0,35$ ,  $p<0,0001$ ).

Летальный исход в госпитальном периоде в группе с ОКС ( $n=88$ ) был у 4 больных. Из них 2 – с ОЗ (хронический и острый лейкоз; ОКС развился на фоне проведения курсов химиотерапии). ЛИ наступил на 2-е ( $n=2$ ) и 11-е ( $n=2$ ) сутки нахождения пациентов в стационаре. При патологоанатомическом исследовании у этих больных ( $n=4$ ) было подтверждено наличие ИМ. Причинами ЛИ были кардиогенный шок ( $n=1$ ), отек легких ( $n=1$ ), фибрилляция желудочков ( $n=1$ ), разрыв миокарда с развитием гемопери-

**Рисунок 1.** Кривые Каплана–Мейера для оценки выживаемости больных ОКС в зависимости от наличия ОЗ



1 – группа ОКС с ОЗ ( $n=34$ ). 0 – группа ОКС без ОЗ ( $n=54$ ). Хи-квадрат=4,5,  $p=0,033$ .

карда ( $n=1$ ). Средняя величина баллов по шкале GRACE у больных с ЛИ в госпитальном периоде составила  $176 \pm 41$ .

В течение 6 месяцев наблюдения продолжено за 84 больными ОКС. Различные конечные точки были зарегистрированы у 42% больных ОКС ( $n=35$ , из которых 18 имели ОЗ). Наиболее частыми конечными точками были повторная госпитализация с ОКС ( $n=14$ ), смерть от ССЗ ( $n=8$ ), проведение ЧКВ или коронарного шунтирования ( $n=7$ ). При проведении корреляционного анализа развитие конечных точек в отдаленном периоде статистически значимо ассоциировалось с наличием ОЗ ( $R=0,44$ ;  $p<0,0001$ ).

Летальный исход развился у 8 больных. При этом средняя величина баллов по шкале GRACE у них составила  $158,6 \pm 31,1$ . При проведении ROC-анализа установлено, что в нашей выборке больных ОКС ( $n=88$ ) величина баллов по шкале GRACE была прогностически значимой в отношении риска смерти и/или повторного ИМ, как в госпитальном ( $AUC=0,830$ ; 95% ДИ: 0,735–0,902;  $p=0,008$ ), так и в отдаленном периоде ( $AUC=0,823$ ; 95% ДИ: 0,725–0,898;  $p=0,002$ ).

За все время наблюдения (госпитальный период и 6 месяцев после выписки) ЛИ зарегистрирован у 12 больных, 8 из которых имели ОЗ. С целью оценки выживаемости больных ОКС в зависимости от наличия ОЗ были построены кривые Каплана–Мейера (рис. 1).

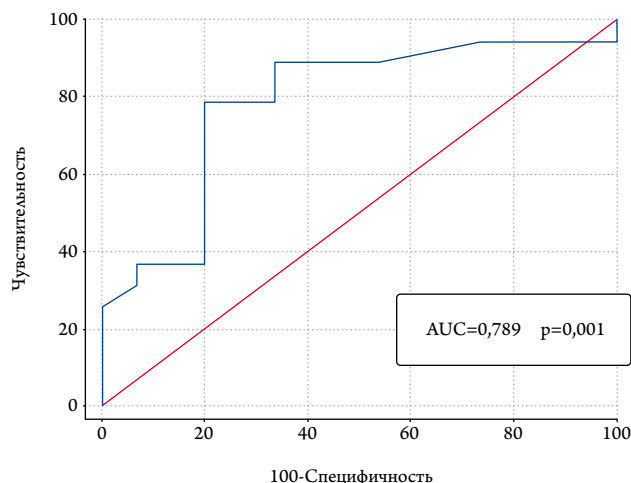
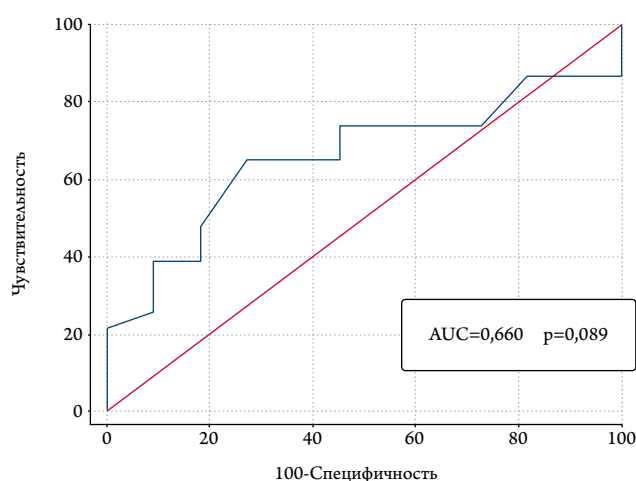
Как видно из рисунка 1, наличие ОЗ статистически значимо увеличивало вероятность наступления ЛИ у больных ОКС на протяжении 6 месяцев наблюдения, что соответствует данным литературы [3, 4]. Полученные кривые для групп больных с ОКС с ОЗ и без ОЗ стали расходиться еще в госпитальном периоде, достигая статистически значимых различий через 1 месяц после выписки, что указывает на особую важность наблюдения за больными ОКС с ОЗ в отдаленном периоде.

**Таблица 3.** Значимые параметры логистической регрессии для прогнозирования развития ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ (n=34)

| Переменная             | Коэффициент $\beta$ | Стандартная ошибка $\sigma$ | p – значение | Отношение шансов | 95% ДИ        |
|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------|------------------|---------------|
| NT-proBNP              | 0,0043693           | 0,0018958                   | 0,0212*      | 1,0044           | 1,0007–1,0081 |
| hs-CRP                 | 0,036855            | 0,017697                    | 0,0373*      | 0,9638           | 0,9310–0,9978 |
| СКФ <sub>СКД-EPI</sub> | –0,13162            | 0,063116                    | 0,0370*      | 0,8767           | 0,7747–0,9921 |
| Константа              | 7,16535             | –                           | –            | –                | –             |

Процент правильно классифицированных случаев – 88,24%; AUC=0,949; 95% ДИ: 0,814–0,995),  $p < 0,0001$ . СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Рисунок 2.** ROC-кривая для величины баллов по шкале GRACE в отношении прогнозирования развития всех ССО (А), и, отдельно-ургентных ССО (Б) у пациентов с ОКС с ОЗ (n=34)



Таким образом, в нашей выборке больных ОКС наличие ОЗ прямо ассоциировалось с развитием ССО в госпитальном периоде и конечных точек в отдаленном периоде, увеличивало вероятность наступления ЛИ на протяжении 6 месяцев наблюдения.

С целью оптимизации ведения больных с ОКС с ОЗ была предпринята попытка прогнозирования развития неблагоприятных исходов (не только ЛИ и/или повтор-

ного ИМ, но и развития ССО) с использованием расширенной системы показателей. Для этого первоначально проведен ROC-анализ для оценки значимости величины баллов по шкале GRACE в отношении прогнозирования не только ЛИ и/или повторного ИМ, но и развития ССО, и отдельно-ургентных ССО у пациентов с ОКС с ОЗ, n=34 (рис. 2 А, Б).

Установлено, что в исследуемой выборке больных с ОКС с ОЗ величина баллов по шкале GRACE не была статистически значимой в отношении прогнозирования развития всех ССО (AUC=0,660; 95% ДИ: 0,478–0,813;  $p=0,089$ ), но имела статистическую значимость только как предиктор развития ургентных ССО (AUC=0,789; 95% ДИ: 0,616–0,910;  $p < 0,001$ ).

Поэтому следующим этапом работы была комплексная оценка связи различных параметров и определения их роли в прогнозировании развития всех ССО (переменная отклика «Y1»), и отдельно ургентных ССО (переменная отклика «Y2»), а также конечных точек (переменная отклика «Y3») у больных с ОКС с ОЗ, с применением логистического регрессионного анализа. В последний были включены количественные [содержание NT-proBNP (пг/мл), hs-CRP (мг/л), GDF-15 (нг/мл), K<sup>+</sup> (ммоль/л), Na<sup>+</sup> (ммоль/л), мочевины (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) (СКФ<sub>СКД-EPI</sub> (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), ПТИ (%), Нб (г/л), ФВ ЛЖ (%), величина баллов по шкале GRACE] и качественные (перенесенный ИМ) показатели.

Переменная отклика «Y1» была закодирована: код «0» – без развития (n=10), код «1» – с развитием (n=24) ССО. Для прогнозирования развития ССО при ОКС у больных ОЗ были получены 3 значимые переменные: NT-proBNP, hs-CRP, СКФ<sub>СКД-EPI</sub> (табл. 3). При подстановке полученных переменных (табл. 3) в формулу [16] получили уравнение для прогнозирования развития ССО у больных с ОКС и ОЗ:

$$Y1 = 7,16535 + (0,0043693 \times \text{содержание NT-proBNP}) + (0,036855 \times \text{содержание hs-CRP}) + (-0,13162 \times \text{величина СКФ}_{\text{СКД-EPI}}).$$

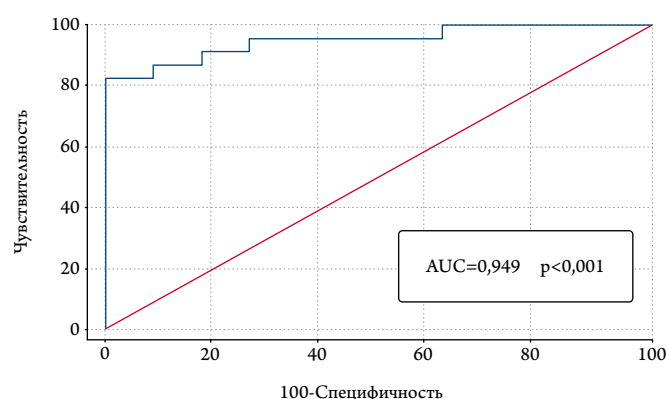
Полученному интегральному показателю «Y1» было присвоено имя «ОЗ. NT-proBNP – hs-CRP – СКФ<sub>СКД-EPI</sub>».

**Таблица 4.** Значимые параметры логистической регрессии для прогнозирования развития ургентных ССО в госпитальном периоде ОКС у пациентов с ОЗ (n=34)

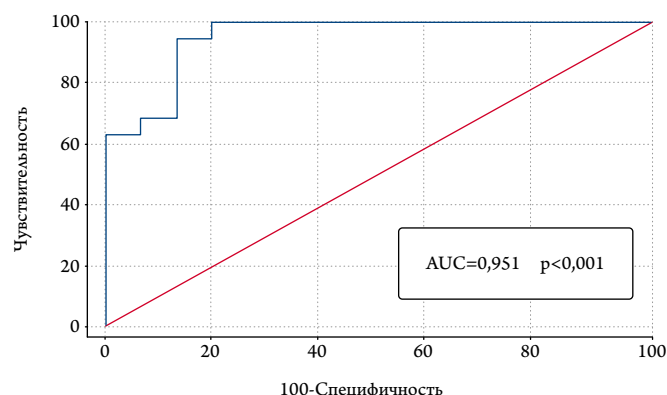
| Переменная | Коэффициент | Стандартная ошибка $\sigma$ | p - значение | Отношение шансов | 95% ДИ        |
|------------|-------------|-----------------------------|--------------|------------------|---------------|
| GRACE      | 0,048438    | 0,024534                    | 0,0483*      | 1,0496           | 1,0004-1,1013 |
| NT-proBNP  | 0,0031794   | 0,0012571                   | 0,0114*      | 1,0032           | 1,0007-1,0057 |
| Константа  | -8,87992    | –                           | –            | –                | –             |

Процент правильно классифицированных случаев – 85,29%, AUC=0,951; 95% ДИ: 0,817-0,996,  $p<0,0001$ .

**Рисунок 3.** ROC-кривая полученного показателя «ОЗ. NT-proBNP – hs-CRP – СКФ<sub>СКД-EPI</sub>» в прогнозировании развития ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ (n=34)



**Рисунок 4.** ROC-кривая полученного показателя «ОЗ. GRACE - NT-proBNP» для прогнозирования развития ургентных ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ (n=34)



Для оценки прогностической значимости модели, полученный показатель был включен в ROC-анализ (рис. 3).

Установлено, что при значении показателя «ОЗ. NT-proBNP – hs-CRP – СКФ<sub>СКД-EPI</sub>» > 0,9805 прогнозируется высокая вероятность развития ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ (AUC=0,949; 95% ДИ: 0,814–0,995;  $p<0,0001$ ). Прогностическая чувствительность полученного показателя составила 82,61%

(95% ДИ: 61,2–95,0), специфичность – 90,91% (95% ДИ: 58,7–99,8).

Далее оценили роль вышеуказанных параметров в отношении развития только ургентных ССО у больных ОКС с ОЗ (n=34). Переменная отклика «Y2» была закодирована: код «0» – без развития ургентных ССО (n=15), код «1» – с развитием ургентных ССО (n=19).

В результате для прогнозирования развития ургентных ССО при ОКС у больных ОЗ были получены 2 значимые переменные: баллы по шкале GRACE и содержание NT-proBNP (табл. 4).

Для прогнозирования развития ургентных ССО у пациентов с ОКС и ОЗ использовали формулу [16], в которую были подставлены полученные значимые переменные из табл. 4:

$$Y2 = -8,87992 + (0,048438 \times \text{величина баллов по шкале GRACE}) + (0,0031794 \times \text{содержание NT-proBNP}).$$

Полученному интегральному показателю «Y2» присвоено имя – «ОЗ. GRACE – NT-proBNP». Для оценки прогностической значимости модели полученный показатель был включен в ROC-анализ (рис. 4).

Установлено, что при значении показателя «ОЗ. GRACE – NT-proBNP» > 0,1667 прогнозируется высокая вероятность развития ургентных ССО (AUC=0,951; 95% ДИ: 0,817–0,996;  $p<0,0001$ ). Прогностическая чувствительность показателя «ОЗ. GRACE – NT-proBNP» составила 94,74% (95% ДИ: 74–99,9), специфичность – 86,67% (95% ДИ: 59,5–98,3). На разработанный способ прогнозирования получен патент на изобретение РФ № 2741195 от 22.01.2021 г. [21].

Важно отметить, что прогностическая значимость интегрального показателя «ОЗ. GRACE – NT-proBNP» (рис. 4) в отношении развития ургентных ССО в госпитальном периоде ОКС у больных ОЗ в нашей выборке была на 20,4% выше по сравнению с использованием только величины баллов по шкале GRACE (рис. 2Б) ( $p=0,027$ ).

Таким образом, полученный интегральный показатель «ОЗ. GRACE – NT-proBNP» позволяет с высокими чувствительностью 94,74% и специфичностью 86,67% про-



гнозировать не только риск смерти и/или повторного ИМ, но и риск развития urgentных ССО у больных ОКС с ОЗ во время пребывания в стационаре.

В отдаленном периоде в группе ОКС с ОЗ (n=32) различные конечные точки регистрировались у 56% (n=18) больных, среди которых преобладали повторная госпитализация с ОКС (n=8) и ЛИ (n=6).

Переменная отклика «Y3» была закодирована: код «0» – без развития (n=16), код «1» – с развитием (n=18) конечных точек. По результатам логистического регрессионного анализа (с вышеописанными параметрами) значимой переменной развития конечных точек в отдаленном периоде ОКС у больных ОЗ (n=32) была только одна – величина содержания NT-proBNP, которая и была включена в ROC-анализ. При этом установлено, что в нашей выборке при уровне NT-proBNP >524,5 пг/мл увеличивалась вероятность развития конечных точек в отдаленном периоде у больных ОКС с ОЗ (AUC=0,808; 95% ДИ: 0,631–0,925; p=0,001). Прогностическая чувствительность уровня NT-proBNP составила 84,0% (95% ДИ: 68,3–98,8), специфичность – 72,7% (95% ДИ: 34,9–90,1).

Предложенные модели прогнозирования могут достаточно просто быть реализованы на практике и использоваться в стационаре у больных ОКС с ОЗ. Стоит отметить, что все разработанные модели включают величину содержания NT-proBNP, который предложен в руководстве по лечению ОКС без персистирующего подъема сегмента ST 2020 года в качестве прогностического биомаркера [22]. При этом определение NT-proBNP наиболее важно у больных ОКС с ОЗ, чей миокард, возможно, был

скомпрометирован проведенной ранее противоопухолевой терапией.

## Ограничения исследования

Ограничения проведенного исследования связаны с небольшой выборкой больных ОКС с ОЗ, ее гетерогенностью по локализации, давности верификации ОЗ, виду противоопухолевой терапии, а также невозможностью точно оценить токсическое влияние химиопрепаратов на атеросклеротическую бляшку, коронарные артерии, миокард.

## Заключение

Установленные особенности клинической картины и содержания в крови биомаркеров у больных ОКС с ОЗ, свидетельствуют о целесообразности выделения таких больных в отдельную группу. Это необходимо с целью оптимизации их ведения, независимо от давности и вида проведения противоопухолевого лечения. Дополнительное использование предложенных моделей, наряду со стандартной оценкой риска по шкале GRACE позволит персонифицировать тактику ведения таких пациентов для предотвращения осложнений и улучшения ближайшего и отдаленного (6 месяцев) прогноза.

## Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 15.07.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *European Heart Journal*. 2019;40(48):3889–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766
2. Balluzek M.F., Ionova A.K. Cardio-oncology in treatment and rehabilitation programs of oncological patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(5):75–80. [Russian: Баллюзек М.Ф., Ионов А.К. Кардиоонкология в программах лечения и реабилитации онкологических больных. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(5):75–80]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-5-75-80
3. Velders MA, Boden H, Hofma SH, Osanto S, van der Hoeven BL, Heestermans AACM et al. Outcome After ST Elevation Myocardial Infarction in Patients with Cancer Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(12):1867–72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.019
4. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Vadalà P, Wilton SB, Noussan P, Colombo F et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2018;7(7):631–8. DOI: 10.1177/2048872617706501
5. Esc Study Group. The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):103–58. [Russian: Рекомендации по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):103–58]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158
6. Roffi M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;23(3):9–63. [Russian: Roffi M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP et al. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;23(3):9–63]
7. Alieva M.G. Risk stratification, registers and prognostic scales in acute coronary syndrome. *South of Russia: Ecology, Development*. 2017;12(3):159–65. [Russian: Алиева М.Г. Стратификация риска, регистры и прогностические шкалы при остром коронарном синдроме. *Юг России: экология, развитие*. 2017;12(3):159–65]
8. Zhang S, Dai D, Wang X, Zhu H, Jin H, Zhao R et al. Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16(1):82. DOI: 10.1186/s12872-016-0250-2
9. Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, McGrath SA, Esqueda AF, Koniaris LG. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cy-

- tokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock* (Augusta, Ga.). 2005;23(6):543–8. PMID: 15897808
10. Khorolets E.V., Shlyk S.V. Evaluation prediction heart failure in patients with myocardial infarction in period of hospital treatment. Modern problems of science and education. 2018;4:162–72. [Russian: Хоролец Е.В., Шлык С.В. Оценка прогноза сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда в период стационарного лечения. Современные проблемы науки и образования. 2018;4:162–72]
11. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *European Heart Journal*. 2020;41(18):1720–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006
12. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;259:75–82. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003
13. Kopitsa N.P., Vishnevskaya I.R. Predicting death in patients with acute coronary outcome in the nearest and remote periods. *ScienceRise*. 2014;5(4(5)):7–10. [Russian: Копица Н.П., Вишневская И.Р. Прогнозирование летального исхода у больных острым коронарным исходом в ближайший и отдаленный периоды. *Sciencerise*. 2014;5(4(5)):7–10]. DOI: 10.15587/2313-8416.2014.31916
14. Widaer C, Pencina MJ, Meisner A, Kempf T, Bethmann K, Marquardt I et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2012;33(9):1095–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr444
15. Khamitova A.F., Lakman I.A., Akhmetvaleev R.R., Tulbaev E.L., Gareeva D.F., Zagidullin Sh.Z. et al. Multifactor predictive model in patients with myocardial infarction based on modern biomarkers. *Kardiologia*. 2020;60(3):14–20. [Russian: Хамитова А.Ф., Лакман И.А., Ахметвалеев Р.Р., Тулбаев Э.Л., Гареева Д.Ф., Загидуллин Ш.З. и др. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров. *Кардиология*. 2020;60(3):14–20]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.2593
16. StatSoft, Inc. Electronic textbook on statistics. Moscow. StatSoft. 2012. Av. at: <http://statsoft.ru/home/textbook/default.htm>. [Russian: StatSoft, Inc. Электронный учебник по статистике. Москва, StatSoft. 2012. Доступно на: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>]
17. Luboyatnikova E.S., Kiselev A.R., Komarova M.V., Rodionova V.A., Kapp E.V., Duplyakov D.V. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with Malignancies. *Kardiologia*. 2018;58(12):5–12. [Russian: Лубоятникова Е.С., Киселев А.Р., Комарова М.В., Родионова В.А., Дупляков Д.В. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Кардиология*. 2018;58(12):5–12]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10204
18. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clinical Chemistry*. 2015;61(9):1164–72. DOI: 10.1373/clinchem.2015.241232
19. Trusheva K.S., Bajbolova M.K., Toktarbaeva A.A. Cardio-oncology: anti-cancer treatment and cardiovascular outcomes. Achievements of science and education. 2018;6(28):96–9. [Russian: Трушева К.С., Байболова М.К., Токтарбаева А.А. Кардиоонкология: противораковое лечение и сердечно-сосудистые исходы. Достижения науки и образования. 2018;6(28):96–9]
20. Shitara J, Ogita M, Wada H, Tsuboi S, Endo H, Doi S et al. Clinical impact of high-sensitivity C-reactive protein during follow-up on long-term adverse clinical outcomes in patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiology*. 2019;73(1):45–50. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.06.002
21. Shalenkova M.A., Ivanov A.V., Klimkin P.F., Rumyantseva S.M., Mironov N.N. A method for predicting urgent cardiovascular complications in the hospital period with acute coronary syndrome in patients with a history of cancer. Patent RU 2 741 195 C1. 2021. Av. at: <https://patenton.ru/patent/RU2741195C1>. [Russian: Шаленкова М.А., Иванов А.В., Клишкин П.Ф., Румянцев С.М., Миронов Н.Н. Способ прогнозирования urgent сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде при остром коронарном синдроме у больных с онкологическим заболеванием в анамнезе. Патент RU 2 741 195 C1. 2021. Доступно на: <https://patenton.ru/patent/RU2741195C1>]
22. Collet JP, 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):125–93. [Russian: Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):125–93]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4418

Олейников В.Э., Барменкова Ю.А., Душина Е.В., Голубева А.В.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА И ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Целью работы являлось изучение клинической ценности маркеров электрической нестабильности миокарда в совокупности с эхокардиографическими показателями для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в постинфарктном периоде.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Материал и методы   | В исследовании участвовали 118 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) с гемодинамически значимым стенозом одной коронарной артерии. Всем пациентам было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной артерии. На 7–9-е сутки, через 24 и 48 нед лечения проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы, включавшее анализ поздних потенциалов желудочков, дисперсии длительности интервала QT, турбулентности ритма сердца (ТРС) и вариабельности ритма сердца (ВРС), хронотропной нагрузки сердца (ХНС). Исходно и на 12-й неделе постинфарктного периода всем больным была проведена эхокардиография с расчетом индексов конечного диастолического (иКДО) и систолического объемов (иКСО) для верификации признаков ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ). Критерии патологического ремоделирования ЛЖ: прирост иКДО >20% и/или иКСО >15% через 12 нед после ИМпST. Группу больных без ремоделирования ЛЖ «Р(–)» составили 79 (67%) человек, в группу с признаками патологического ремоделирования ЛЖ «Р(+）」 вошли 39 (33%) пациентов. Качество жизни пациентов и достижение конечных точек оценивали на протяжении 144 нед.                                                                                                                                                                                                                     |
| Результаты          | В группе «Р(–)» к 48-й неделе наблюдалась более выраженная стабилизация электрических процессов в миокарде, о чем свидетельствуют снижение HFLA на 12% ( $p=0,004$ ) и рост параметра RMS в 4 раза ( $p=0,047$ ). Только в этой группе фиксировалось восстановление барорефлекторной чувствительности – патологическая ТРС к окончанию активного лечения снизилась с 20 до 5% ( $p=0,002$ ). Стабилизация длительности фазы реполяризации в различных участках миокарда активнее происходила у пациентов без патологического ремоделирования, о чем свидетельствует снижение $\text{disp QTa}$ ( $p=0,009$ ), $\text{disp QTc}$ ( $p=0,03$ ), $\text{sd QTa}$ ( $p=0,006$ ), $\text{sd QTc}$ ( $p=0,009$ ). Этого не наблюдалось в группе «Р(+）」. Восстановление вагосимпатического баланса за счет нивелирования симпатической составляющей также наиболее эффективно происходило в группе «Р(–)», что нашло отражение в увеличении уровня спектральных и временных показателей ВРС ( $p<0,05$ ). В обеих группах регистрировалось снижение ХНС к 24-й неделе ( $p=0,047$ и $p=0,006$ ), однако только в группе «Р(–)» регресс ХНС сохранился и к 48-й неделе ( $p=0,006$ ). Больные группы «Р(–)» отмечали высокое качество жизни ( $p=0,03$ ) в отличие от лиц группы «Р(+）」. Конечные точки чаще регистрировались в группе «Р(+）」: 87,1% против 27,8% (отношение шансов 11,8; 95% доверительный интервал 4,6–30,8; $p=0,00001$ ). |
| Заключение          | Патологическое ремоделирование миокарда в раннем постинфарктном периоде ассоциируется с электрофизиологической нестабильностью миокарда, что ведет к развитию ССО и низкому качеству жизни больных ИМпST.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ключевые слова      | Инфаркт миокарда; патологическое ремоделирование левого желудочка; электрическая нестабильность; турбулентность ритма сердца; вариабельность ритма сердца                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Для цитирования     | Oleynikov V.E., Barmenkova Yu.A., Dushina E.V., Golubeva A.V. Relationship between electrical myocardial instability and postinfarction remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(10):14–25. [Russian: Олейников В.Э., Барменкова Ю.А., Душина Е.В., Голубева А.В. Взаимосвязь электрической нестабильности миокарда и постинфарктного ремоделирования у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. <i>Кардиология</i> . 2021;61(10):14–25]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Автор для переписки | Олейников Валентин Элиевич. E-mail: v.oleynikof@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### Введение

Последствия инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) – распространенная причина смертно-

сти в Российской Федерации [1]. Известно, что больные в постинфарктном периоде подвергаются значительно-му риску развития хронической сердечной недостаточ-

сти (ХСН) в результате ремоделирования сердца, включающего изменения морфологии и геометрии левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, структурные изменения в миокарде служат субстратом для образования феномена re-entry, а нарушение процесса стабилизации электрических процессов в миокарде может способствовать активации опасных для жизни триггерных аритмий у больных с постинфарктным ремоделированием [1].

Актуальной остается своевременная оценка степени риска развития тяжелых осложнений ИМпСТ, которые могут приводить к летальному исходу. Однако современные диагностические методы в основном направлены на сбор клиничко-лабораторных данных или проведение инвазивных вмешательств и недостаточно учитывают влияние на прогноз электрофизиологической нестабильности миокарда, маркеры которой уже несколько десятилетий считаются важными для данной когорты пациентов [2].

В современной кардиологии существует ряд неинвазивных технологий, позволяющих комплексно изучить электрофизиологические и структурные изменения миокарда в раннем постинфарктном периоде. К ним относятся анализ дополнительных методик при холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ).

## Цель

Изучение клинической ценности маркеров электрической нестабильности миокарда в совокупности с эхокардиографическими показателями для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в постинфарктном периоде.

## Материал и методы

В одноцентровое открытое контролируемое проспективное исследование включены 125 человек, которые проходили стационарное лечение в отделении неотложной кардиологии ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко». Протокол исследования и информированное согласие были одобрены локальным этическим комитетом Пензенского университета. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Идентификационный номер клинического испытания на сайте <https://register.clinicaltrials.gov> NCT02590653.

Критериями включения являлись возраст пациентов от 35 до 70 лет; наличие ИМпСТ, подтвержденного данными 12-канальной ЭКГ, как минимум однократная регистрация уровня высокочувствительного тропонина I выше 99% перцентиля; гемодинамически значимый стеноз (>50%) и атеротромбоз инфарктсвязанной артерии по данным коронарографии.

Критерии исключения: повторные и/или рецидивирующие ИМ; гемодинамически значимый стеноз (>50%) 2 коронарных артерий (КА) и более; стеноз ствола левой КА >30%; ХСН III–IV функциональных классов по классификации NYHA; несинусовый ритм; искусственный водитель ритма; синоатриальные и атриовентрикулярные блокады II–III степени, блокады ножек пучка Гиса; сахарный диабет (СД) 2-го типа инсулинозависимый.

Продолжительность активного лечения составила 48 нед, после чего на протяжении 144 нед отслеживались конечные точки: смерть, повторный ИМ, повторная хирургическая реваскуляризация, угрожающие жизни аритмии, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и/или декомпенсации ХСН.

Исследование закончили 118 пациентов, возраст которых составил 52 (от 45 до 58) года, из них лица мужского пола – 102 (86,4%). Средний индекс массы тела составил 27,3 (95% доверительный интервал – ДИ 24–29,3) кг/м<sup>2</sup>, что свидетельствует об избыточной массе тела у больных данной когорты. У 97 (82,2%) пациентов ИМпСТ стал дебютом ишемической болезни сердца. У 63 (53,4%) больных в анамнезе имелась артериальная гипертензия, табакзависимостью страдали 75 (63,6%), отягощенная наследственность выявлена у 51 (43,2%), СД 2-го типа – у 6 (5,1%) пациентов.

Всем больным проводилась фармакоинвазивная реваскуляризация. Время от начала болевого синдрома до проведения догоспитальной тромболитической терапии (ТАТ) составило 2 (95% ДИ 1,25–4,5) ч до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) – 6,5 (95% ДИ 3,5–12,4) ч.

В период активного лечения все пациенты в рамках исполнения регионального проекта «Борьба с болезнями системы кровообращения в Пензенской области» получали препараты для вторичной профилактики в полном соответствии с рекомендациями [3].

На 7–9-е сутки, 24, 48, 96 и 144-й неделях для оценки качества жизни (КЖ) больные заполняли Сияловский (SAQ) и Миннесотский (MLHFQ) опросники.

Суточный мониторинг ЭКГ с анализом дополнительных методик проводили на 7–9-е сутки, через 24 и 48 нед с помощью системы Astrocord 12-канальными регистраторами. Оценивали нарушения ритма и проводимости сердца, эпизоды ишемии [4]. В полуавтоматическом режиме проводили анализ поздних потенциалов желудочков (ППЖ), турбулентности ритма сердца (ТРС), вариабельности ритма сердца (ВРС), длительности и дисперсии интервала QT и хронотропной нагрузки сердца (ХНС) [4, 5].

ТРС определяли у пациентов с желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ). Барорефлекторную чувствительность оценивали с помощью двух независимых параметров: ТО – начало турбулентности; TS – наклон тур-

булентности. За патологические значения принимали  $TO > 0$ ,  $TS < 2,5$  мс/RR. ВРС оценивали за сутки с помощью временных и спектральных показателей при соблюдении стандартов измерения и рекомендаций [4].

При оценке ППЖ учитывались следующие параметры: ширина фильтрованного комплекса QRS (QRSf), длительность низкоамплитудных потенциалов в конечной части комплекса QRS (HFLA), среднеквадратичное значение последних 40 мс комплекса QRS (RMS) [4, 5]. Интервал QT измеряли в автоматическом режиме: по II отведению рассчитывались параметры длительности интервала QT за сутки, дневные и ночные часы: от начала зубца Q до вершины волны T–QTa, а также до ее окончания – QTe и продолжительность корригированного QT по отношению к частоте сердечных сокращений (ЧСС) – QTc [6, 7]. Одновременно с расчетом продолжительности интервала QT программное обеспечение в автоматическом режиме анализировало дисперсию длительности QT до вершины зубца T (disp Qta) и до его окончания (disp Qte) и стандартное отклонение дисперсии длительности QT до пика волны T (sd Qta) и до ее пересечения с изолинией (sd Qte) [5].

С помощью оригинальной опции системы Astrocad определяли ХНС – период работы сердца при повышенных пороговых значениях ЧСС  $> 80\%$  от максимальной возможной ЧСС за сутки, день и ночь согласно дневнику пациента. ХНС выражали двумя показателями – Та и Са. Та (%) – процент времени, в течение которого ЧСС превышала пороговый уровень от общего времени мониторинга ЭКГ. Са – параметр площади фигуры, которая ограничена трендом ЧСС за время мониторингирования и прямой порогового уровня ЧСС [6].

Исходно и на 12-й неделе всем больным ИМПСТ проводили 2D-ЭхоКГ на сканере MyLab. Исследование включало сканирование с применением доплерографии в импульсно-волновом и непрерывно-волновом режи-

мах, а также цветное картирование кровотока. В ходе исследования анализировали стандартные показатели, которые характеризуют систолическую функцию: биплановая фракция выброса ЛЖ по методу Симпсона, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ и их индексируемые показатели в двухмерном режиме (иКДО, иКСО) [7]. Критерием патологического ремоделирования ЛЖ считали прирост иКДО  $> 20\%$  и/или иКСО  $> 15\%$  относительно исходных значений на момент развития ИМПСТ [8].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 13.0. Полученные значения количественных признаков представлены с указанием 95% ДИ. С помощью однофакторного дисперсионного анализа изучали динамику полученных показателей в связанных группах при большом количестве выборок (более двух) с поправкой на критерий Ньюмена–Кейлса. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат. Вероятность развития конечных точек определяли с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с указанием 95% ДИ. В качестве порога статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$  [9].

## Результаты

Из 125 больных через 48 нед под наблюдением находились 118 (94,4%). Выбыли из исследования 7 (5,6%) пациентов: 2 умерли (первый – на 16-е сутки из-за разрыва миокарда ЛЖ, второй – на 10-м месяце амбулаторного наблюдения от острой сердечной недостаточности (ОСН) по результатам аутопсии); двое переехали в другие города на постоянное место жительства; трое выбыли на 3, 5 и 7-м месяцах наблюдения из-за низкой приверженности лечению.

В зависимости от наличия/отсутствия ремоделирования миокарда ЛЖ на 12-й неделе все больные были распределены на 2 группы. Группу без ремоделирования ЛЖ «Р(–)» составили 79 (67%) больных, в группу с призна-

Таблица 1. Эхокардиографические показатели в группах наблюдения

| Показатель                 | Группа «Р(–)» |              | Группа «Р(+) |               | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-4</sub> |
|----------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|------------------|------------------|
|                            | 7–9-е сутки   | через 12 нед | 7–9-е сутки  | через 12 нед  |                  |                  |
|                            | 1             | 2            | 3            | 4             |                  |                  |
| КДР ЛЖ, мм                 | 53 (48–55)    | 53 (49–56)   | 53 (49–56)   | 56 (52–57)    | 0,67             | 0,02             |
| КСР ЛЖ, мм                 | 34 (28–39)    | 34 (30–38)   | 32 (29–39)   | 34 (30–40)    | 0,45             | 0,072            |
| КДО ЛЖ, мл                 | 114 (99–136)  | 113 (94–134) | 118 (92–130) | 150 (121–168) | 0,52             | 0,00001          |
| КСО ЛЖ, мл                 | 59 (47–71)    | 53 (37–67)   | 56 (42–72)   | 74 (63–92)    | 0,42             | 0,00001          |
| иКДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> | 60 (50–67)    | 57 (48–66)   | 58 (47–68)   | 73 (63–87)    | 0,71             | 0,000004         |
| иКСО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> | 30 (24–37)    | 26 (19–34)   | 29 (21–34)   | 39 (31–46)    | 0,69             | 0,000003         |
| ФВ ЛЖ, %                   | 50 (43–56)    | 53 (45–58)   | 50 (45–54)   | 47 (44–52)    | 0,56             | 0,003            |

Данные представлены с указанием 95% доверительного интервала.

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка;

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка;

иКДО ЛЖ – индекс конечного диастолического объема левого желудочка; иКСО ЛЖ – индекс конечного систолического объема левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;

p<sub>1-3</sub> – различия между 1-й и 3-й колонками; p<sub>2-4</sub> – различия между 2-й и 4-й колонками.

Таблица 2. Лечение пациентов в группах наблюдения

| Группа препаратов            | Группа «Р (-)» (n=79) |                 |                 | Группа «Р (+)» (n=39) |                 |                 | P <sub>1-4</sub> | P <sub>2-5</sub> | P <sub>3-6</sub> |
|------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
|                              | 7-9-е<br>сутки        | через<br>12 нед | через<br>48 нед | 7-9-е<br>сутки        | через<br>12 нед | через<br>48 нед |                  |                  |                  |
|                              | 1                     | 2               | 3               | 4                     | 5               | 6               |                  |                  |                  |
| β-АБ                         | 62 (78,5)             | 66 (83,5)       | 65 (82,3)       | 29 (74,4)             | 33 (84,6)       | 33 (84,6)       | 0,617            | 0,882            | 0,751            |
| Ингибиторы АПФ /БРА          | 66 (83,5)             | 58 (73,4)       | 61 (77,2)       | 31 (79,5)             | 28 (71,8)       | 25 (64,1)       | 0,588            | 0,853            | 0,132            |
| АСК + клопидогрел/тикагрелор | 79 (100)              | 79 (100)        | 79 (100)        | 39 (100)              | 38 (97,4)       | 38 (97,4)       | 1                | 0,153            | 0,153            |
| Статины                      | 79 (100)              | 79 (100)        | 79 (100)        | 39 (100)              | 39 (100)        | 39 (100)        | 1                | 1                | 1                |
| Амиодарон                    | 3 (3,8)               | 1 (1,3)         | 2 (2,5)         | 3 (7,7)               | 2 (5,1)         | 2 (5,1)         | 0,365            | 0,21             | 0,464            |

β-АБ – бета-адреноблокаторы; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент;

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АСК – ацетилсалициловая кислота.

P<sub>1-4</sub> – различия между 1-й и 4-й колонками; P<sub>2-5</sub> – различия между 2-й и 5-й колонками; P<sub>3-6</sub> – различия между 3-й и 6-й колонками.

ками патологического ремоделирования ЛЖ «Р (+)» вошли 39 (33%) пациентов. Исходно группы не различались по основным параметрам ЭхоКГ, однако при межгрупповом сравнении через 12 нед лечения большинство показателей в группе «Р (+)» ухудшились по сравнению с таковыми в группе «Р (-)» (табл. 1).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим характеристикам, факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, локализации инфарктной зоны, а также срокам проведения ТЛТ и ЧКВ. Не выявлено различий между группами по наличию в анамнезе ИБС, АГ, СД 2-го типа, класса ОСН по классификации Killip при поступлении. Важно отметить, что лечение пациентов обеих групп проводилось в соответствии с рекомендациями [3, 10], при этом отсутствовали межгрупповые различия по получаемой терапии на протяжении 48 нед (табл. 2).

У пациентов обеих групп на протяжении 48 нед не наблюдалось достоверной динамики по характеру угрожающих жизни аритмий и нарушений проводимости. Однако у лиц с патологическим ремоделированием ЛЖ увеличивалось количество зарегистрированной парной ЖЭ с 5,1% исходно до 25,6% к окончанию активного лечения (p=0,013), чего не наблюдалось в группе «Р (-)». Кроме того, среди больных без патологического ремоделирования ЛЖ к 48-й неделе отсутствовали лица с признаками ишемии миокарда, хотя исходно их было 11,4% (p=0,003). В группе «Р (+)» на 7-9-е сутки ишемия миокарда регистрировалась в 2 раза чаще, составляя 23,1%, а к окончанию лечения число пациентов с ишемией сократилось до 10,3%, однако полученная динамика не являлась достоверной.

На протяжении 48 нед наблюдения частота регистрации ППЖ у больных обеих групп оставалась на одном уровне. Однако у пациентов группы «Р (-)» к окончанию наблюдения выявлена положительная динамика параметров в отличие от показателей в группе больных с патологическим ремоделированием ЛЖ. Так, HFLA в группе «Р (-)» снизился с 28,2 (95% ДИ 26,5–30) мс до 24,7 (95% ДИ 22,5–26,8) мс (p=0,004), а RMS увели-

чился по сравнению с исходным уровнем – с 43,6 (95% ДИ 38–49) мкВ до 187 (95% ДИ 52,9–321,1) мкВ (p=0,047).

Положительная динамика получена в группе «Р (-)» и для ТРС: уже через 24 нед число больных с патологической ТРС уменьшилось с 20 до 10% (p=0,02), а через 48 нед – до 5% (p=0,002), что отражает восстановление барорефлекторной чувствительности. В группе с патологическим ремоделированием ТРС не претерпела достоверной трансформации. Клинически значимой динамики параметров ТО и TS в обеих группах за все время обследования не отмечено.

В обеих группах получено удлинение интервала QT по сравнению с исходным за сутки, день и ночь. У больных без патологического ремоделирования ЛЖ на всех визитах выявлено увеличение продолжительности QTa (p=0,008) за все временные интервалы и QTc (p=0,03) за сутки и в ночные часы. У пациентов с патологическим ремоделированием ЛЖ достоверно увеличилась продолжительность лишь QTa (p=0,004) за сутки, в дневные и ночные часы. Статистически значимое увеличение длительности параметра QTc в группе «Р (-)» наблюдалось уже через 24 нед (p=0,005) и оставалось высоким через 48 нед (p=0,007) за все временные промежутки, а в группе «Р (+)» данный показатель увеличился лишь через 48 нед (p=0,04) за сутки и часы сна (табл. 3, 4).

Удлинение фазы реполяризации сочеталось со стабилизацией ее длительности в разных участках миокарда, о чем свидетельствует регресс всех показателей дисперсии QT через 24 нед у больных группы «Р (-)»: снижение disp QTa (p=0,009), disp QTc (p=0,03), sdQTa (p=0,006) за сутки, день и ночь, sdQTc (p=0,009) за сутки и часы бодрствования (рис. 1).

В группе «Р (+)» наблюдался регресс к 48-й неделе лишь disp QTa (p=0,04) и sdQTa (p=0,008) за сутки и дневные часы (рис. 2).

У пациентов без патологического ремоделирования ЛЖ через 48 нед лечения наблюдалось увеличение временных параметров ВРС за сутки относительно исходных значений: SDNN на 23% (p=0,00002), SDNNi

Таблица 3. Динамика интервала QT по данным ХМ ЭКГ в группе «Р (-)» (n=79)

| Параметр | Период | 7–9-е сутки   | через 24 нед  | через 48 нед  | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|----------|--------|---------------|---------------|---------------|------------------|------------------|
|          |        | 1             | 2             | 3             |                  |                  |
| QTa, мс  | сутки  | 279 (269–290) | 315 (309–322) | 317 (309–325) | 0,001            | 0,001            |
|          | день   | 273 (262–282) | 304 (297–310) | 304 (297–311) | 0,001            | 0,001            |
|          | ночь   | 294 (283–305) | 333 (325–342) | 336 (329–344) | 0,001            | 0,001            |
| QTe, мс  | сутки  | 370 (362–377) | 379 (373–384) | 376 (370–383) | 0,004            | 0,01             |
|          | день   | 357 (350–364) | 363 (357–369) | 362 (356–368) | 0,37             | 0,41             |
|          | ночь   | 392 (383–399) | 400 (394–407) | 399 (393–406) | 0,003            | 0,003            |
| QTс, мс  | сутки  | 395 (387–403) | 406 (401–412) | 406 (400–412) | 0,001            | 0,001            |
|          | день   | 395 (387–403) | 403 (392–414) | 407 (401–413) | 0,24             | 0,03             |
|          | ночь   | 397 (390–405) | 406 (400–411) | 405 (398–411) | 0,02             | 0,02             |

Данные представлены в виде среднего с указанием 95% доверительного интервала.

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы; QTa – продолжительность интервала QT до пика зубца Т;

QTe – продолжительность интервала QT до окончания зубца Т; QTс – скорректированный интервал QT по формуле Базетта.

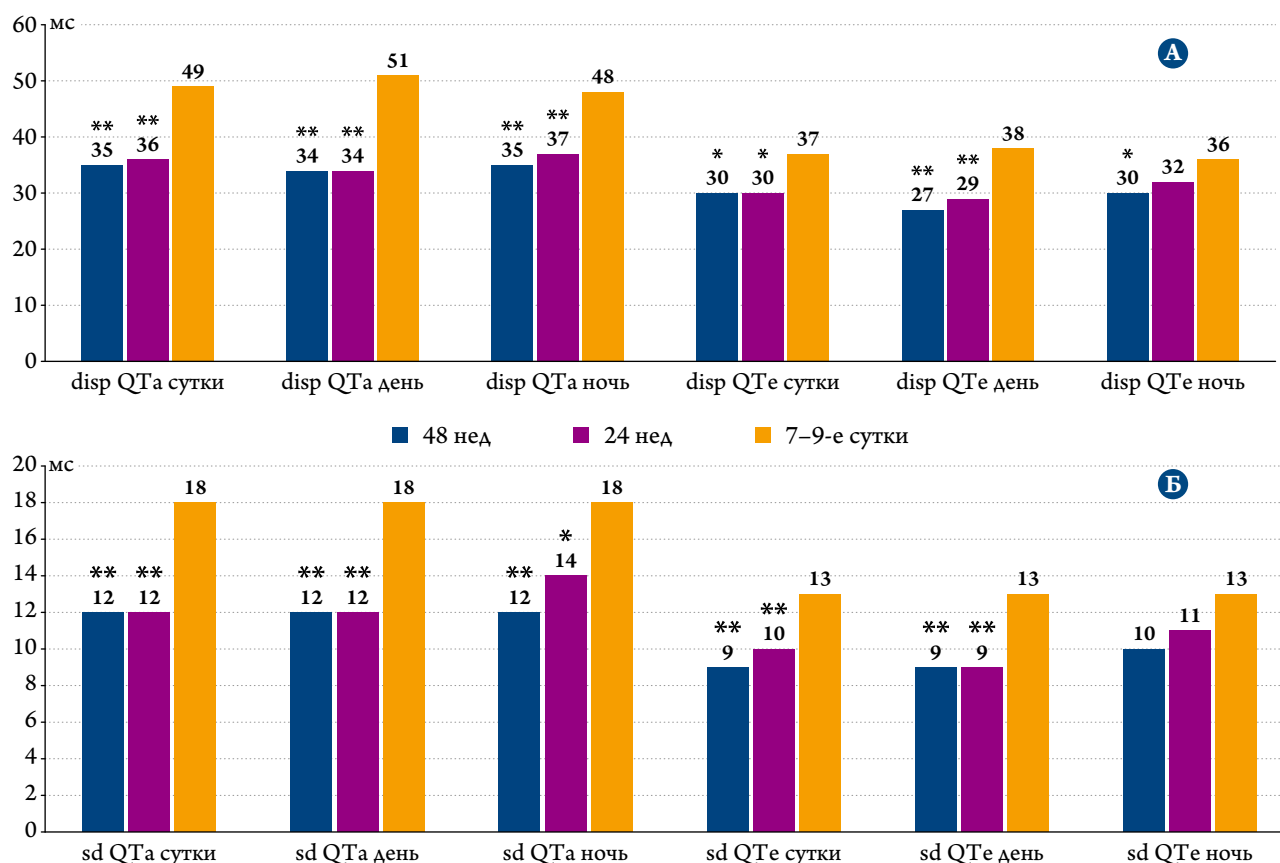
P<sub>1-2</sub> – различия между 1-й и 2-й колонками; P<sub>1-3</sub> – различия между 1-й и 3-й колонками.

на 10% (p=0,01), SDANN на 28% (p=0,00002), RMSSD на 23% (p=0,002), NN50 на 62% (p=0,00003), pNN50 на 65% (p=0,00007) за счет нивелирования симпатической составляющей вегетативной нервной системы, которая активно влияет на регуляцию ритма сердца во время острого кардиального осложнения. При этом у больных

группы «Р (+)» через 48 нед подобную динамику за сутки продемонстрировали лишь два показателя: SDNN увеличился на 28% (p=0,0001), SDANN на 36% (p=0,0001).

К окончанию лечения в обеих группах наблюдалось увеличение общей мощности спектра: в группе «Р (-)» на 49% (p=0,0002), в группе «Р (+)» на 82% (p=0,0001) по сравне-

Рисунок 1. Динамика параметров дисперсии длительности интервала QT по данным ХМ ЭКГ в группе «Р (-)» (n=79)



А – динамика дисперсии интервала QT в группе «Р (-)»; Б – динамика стандартных отклонений дисперсии QT в группе «Р (-)».

\* – p<0,01, \*\* – p<0,001 – достоверные различия между параметрами на 7–9-е сутки и следующими измерениями.

Здесь и на рис. 2: ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ; QTa disp – дисперсия продолжительности интервала QT до пика волны Т; QTe disp – дисперсия продолжительности интервала QT до окончания волны Т; sd QTa – стандартное отклонение дисперсии длительности интервала QT до пика волны Т; sd QTe – стандартное отклонение дисперсии длительности интервала QT до окончания волны Т.

Таблица 4. Динамика интервала QT по данным ХМ ЭКГ в группе «Р (+)» (n=39)

| Параметр | Период | 7–9-е сутки   | Через 24 нед после ИМпСТ | Через 48 нед после ИМпСТ | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> |
|----------|--------|---------------|--------------------------|--------------------------|------------------|------------------|
|          |        | 1             | 2                        | 3                        |                  |                  |
| QTa, мс  | сутки  | 267 (253–282) | 311 (301–322)            | 310 (300–321)            | 0,001            | 0,001            |
|          | день   | 260 (245–274) | 300 (289–311)            | 300 (290–309)            | 0,001            | 0,001            |
|          | ночь   | 280 (263–297) | 332 (319–346)            | 329 (316–343)            | 0,001            | 0,001            |
| QTe, мс  | сутки  | 376 (365–386) | 379 (371–388)            | 377 (365–388)            | 0,51             | 0,65             |
|          | день   | 363 (351–374) | 364 (354–374)            | 361 (349–373)            | 0,72             | 0,43             |
|          | ночь   | 394 (382–406) | 405 (393–416)            | 399 (387–412)            | 0,27             | 0,33             |
| QTc, мс  | сутки  | 400 (390–409) | 406 (396–415)            | 413 (402–423)            | 0,38             | 0,29             |
|          | день   | 402 (392–412) | 407 (397–417)            | 413 (403–424)            | 0,43             | 0,21             |
|          | ночь   | 395 (385–405) | 410 (398–423)            | 414 (401–427)            | 0,02             | 0,009            |

Данные представлены в виде среднего с указанием 95% доверительного интервала.

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы; QTa – продолжительность интервала QT до пика зубца Т;

QTe – продолжительность интервала QT до окончания зубца Т; QTc – скорректированный интервал QT по формуле Базетта.

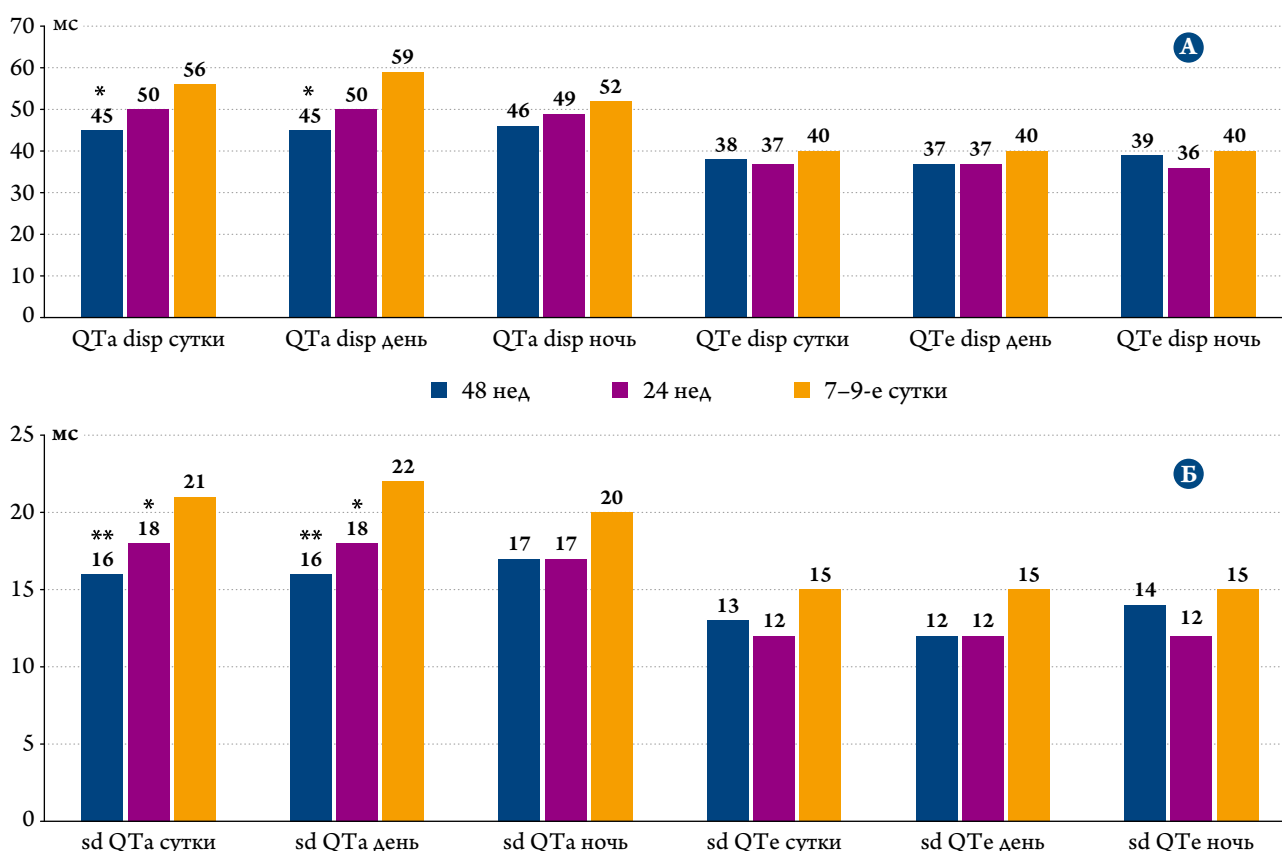
P<sub>1-2</sub> – различия между 1-й и 2-й колонками; P<sub>1-3</sub> – различия между 1-й и 3-й колонками.

нию с начальным уровнем. Кроме того, через 48 нед в обеих группах выявлено снижение индекса вегетативного баланса L/H за сутки на 20% (p=0,03), однако такая тенденция получена в группе «Р(-)» за счет увеличения импульсаций очень низкой частоты VLFp (p=0,02) на 17%, а в группе «Р(+）」 за счет увеличения уровня ультранизкочастот-

ного компонента ULfP на 97% (p=0,0001), который отвечает за преобладание симпатической активности.

При анализе ХНС выявлена положительная динамика параметров Та и Са за сутки и ночные часы у больных ИМпСТ без ремоделирования ЛЖ. Так, к 48-й неделе наблюдения доля времени, в течение которо-

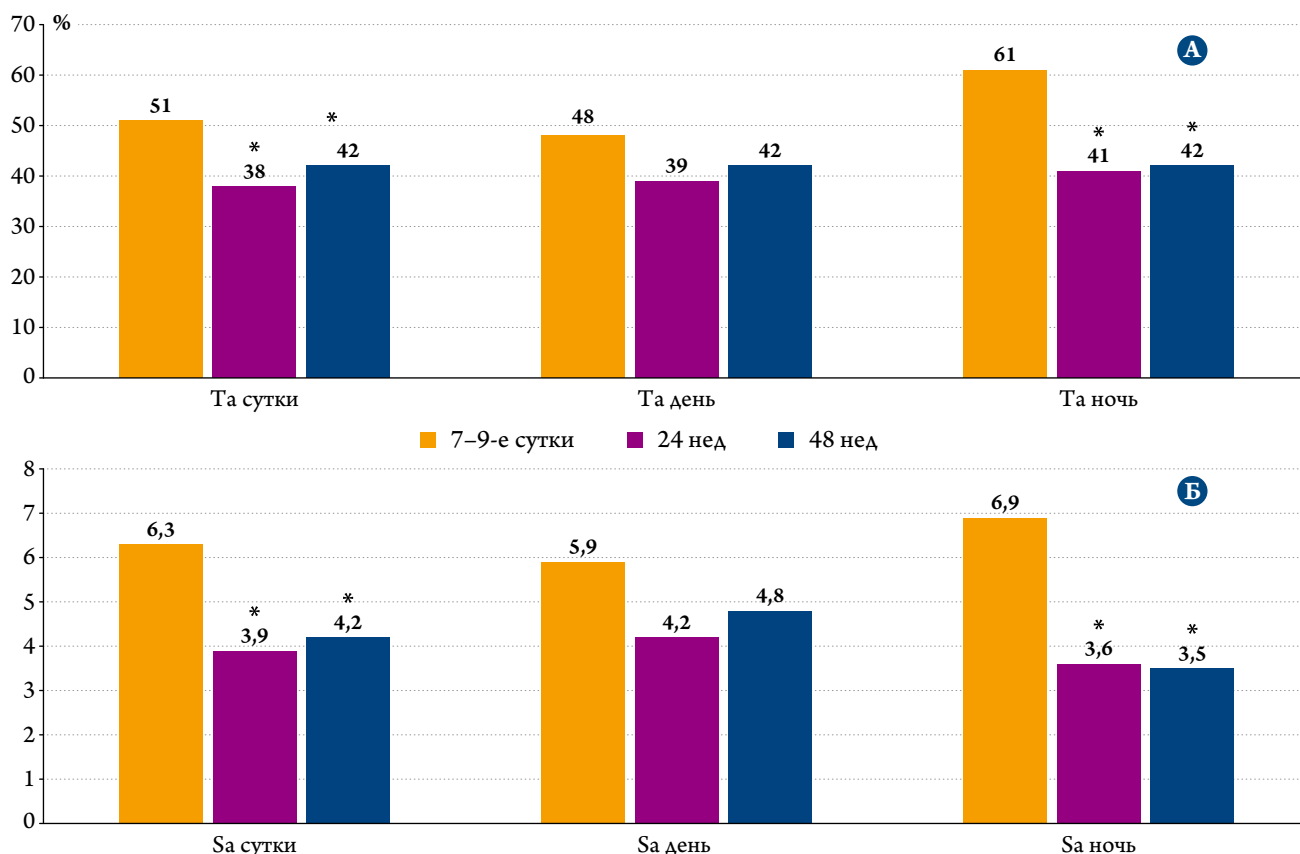
Рисунок 2. Динамика параметров дисперсии длительности интервала QT по данным ХМ ЭКГ в группе «Р (+)» (n=39)



А – динамика дисперсии интервала QT в группе «Р (+)»; Б – динамика стандартных отклонений дисперсии QT в группе «Р (+)».

\* – p<0,01, \*\* – p<0,001 – достоверные различия между параметрами на 7–9-е сутки и следующими измерениями. ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ; QTa disp – дисперсия продолжительности интервала QT до пика волны Т; QTe disp – дисперсия продолжительности интервала QT до окончания волны Т; sd QTa – стандартное отклонение дисперсии длительности интервала QT до пика волны Т; sd QTe – стандартное отклонение дисперсии длительности интервала QT до окончания волны Т.

Рисунок 3. Динамика параметров хронотропной нагрузки сердца по данным ХМ ЭКГ в группе «Р (-)» (n=79)



А – динамика параметра Та в группе «Р (-)»; Б – динамика параметра Са в группе «Р (-)».

\* –  $p < 0,001$  – достоверные различия между параметрами на 7-9-е сутки и следующими измерениями.

Та – процент времени превышения частоты сердечных сокращений порогового уровня от общего времени мониторинга электрокардиограммы; Са – параметр площади фигуры, ограниченной трендом частоты ритма за время мониторингирования и прямой порогового уровня частоты сердечных сокращений; ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ.

го ЧСС превышала пороговые значения, снизилась за сутки на 18% ( $p=0,006$ ), за ночные часы на 31% ( $p=0,0001$ ). Показатель Са также снизился за сутки на 33% ( $p=0,006$ ), за ночные часы на 50% ( $p=0,0002$ ) относительно исходных значений, полученных на 7-9-е сутки ИМпСТ (рис. 3).

При патологическом ремоделировании ЛЖ наблюдалось снижение к 24-й неделе только параметра Са за сутки на 40% ( $p=0,047$ ) и ночь на 49% ( $p=0,03$ ), однако к 48-й неделе данный показатель вновь увеличился до исходных значений (рис. 4).

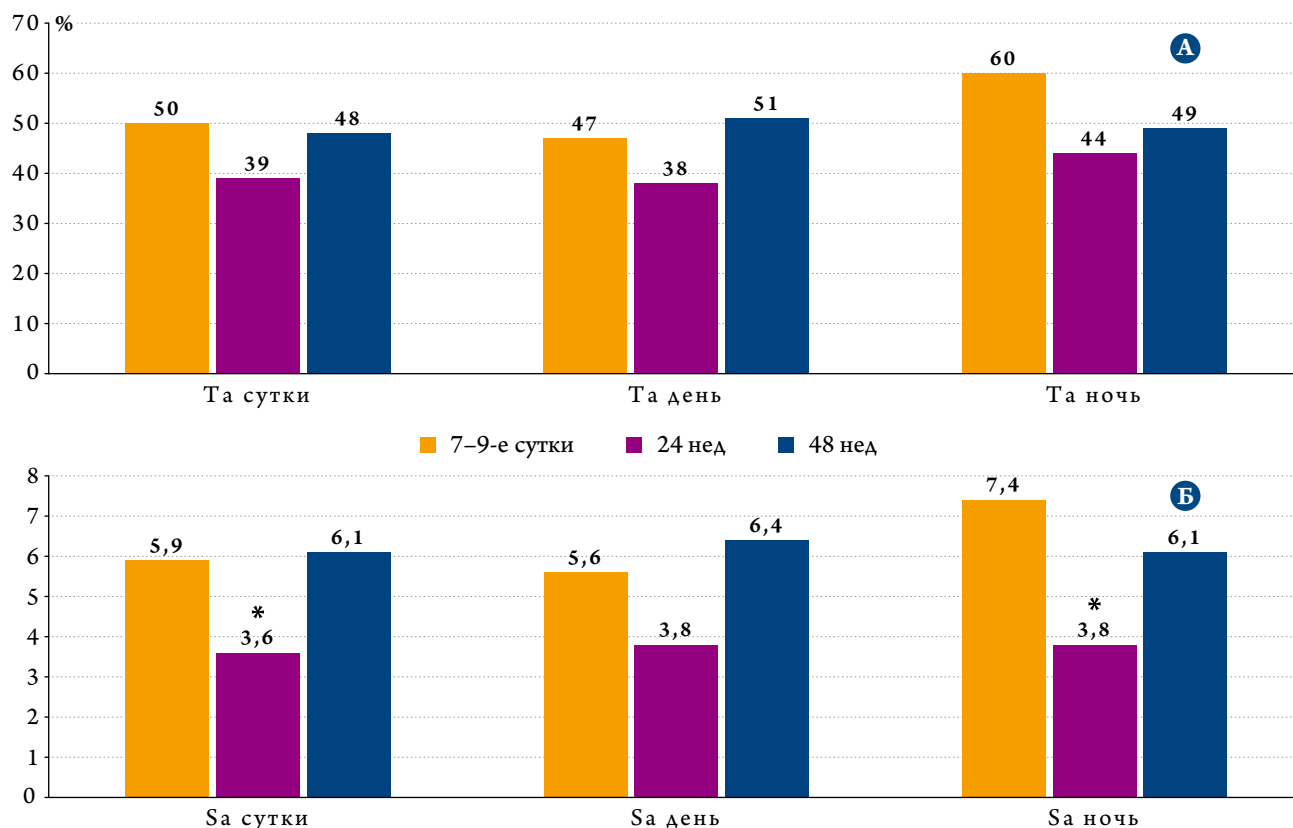
При межгрупповом анализе исходно число пациентов с нарушениями ритма и проводимости, признаками ишемии миокарда и по параметрам электрической нестабильности не различались. Однако у пациентов с патологическим ремоделированием ЛЖ к 48-й неделе чаще регистрировались парные ЖЭ и ишемия миокарда ( $p=0,004$ ). В то же время у больных группы «Р (-)» к 24-й и 48-й неделям наблюдался более выраженный регресс параметров дисперсии и стандартного отклонения дисперсии интервала QT ( $p=0,02$ ) за все временные интервалы. Кроме того, через 48 нед лечения наблюдалась более вы-

раженная трансформация временных и частотных компонентов ВРС в ночные часы, что отражает восстановление вегетативного баланса за счет парасимпатических импульсаций у пациентов данной когорты.

По данным опросника SAQ, в обеих группах, начиная с 24-й недели наблюдения, улучшилось отношение к болезни ( $p=0,0007$ ), но более высокое КЖ отметили пациенты только в группе без патологического ремоделирования сердца ( $p=0,03$ ). В группе «Р (+)» к 48-й неделе больные отмечали более выраженные ограничения физической нагрузки ( $p=0,047$ ), чего не было в группе «Р (-)». По данным опросника MLHFQ, КЖ пациентов улучшилось в группе «Р (-)» к 96-й неделе ( $p=0,045$ ), а в группе «Р (+)» – только к 144-й неделе наблюдения ( $p=0,02$ ).

Межгрупповой сравнительный анализ достижения конечных точек в группах «Р (-)» и «Р (+)», представленный в табл. 5, показал, что чаще они возникали у пациентов с патологическим ремоделированием миокарда, преимущественно за счет угрожающих жизни нарушений ритма, кардиохирургических вмешательств и госпитализаций по поводу ОЧН и декомпенсации ХСН: 82,1% против 27,8% (ОШ 11,8; 95% ДИ 4,6–30,8;  $p=0,00001$ ).

**Рисунок 4.** Динамика параметров хронотропной нагрузки сердца по данным ХМ ЭКГ в группе «Р (+)» (n=39)



А – динамика параметра Та в группе «Р (+)»; Б – динамика параметра Sa в группе «Р (+)».

\* –  $p < 0,01$  – достоверные различия между параметрами на 7–9-е сутки и следующими измерениями. Та – процент времени превышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) порогового уровня от общего времени мониторинга ЭКГ; Sa – параметр площади фигуры, ограниченной трендом частоты ритма за время мониторингирования и прямой порогового уровня ЧСС; ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ.

## Обсуждение

Патологическое ремоделирование миокарда после ИМпСТ сопровождается выраженным изменением геометрии ЛЖ, что явно влияет на дестабилизацию электрофизиологических процессов и автономной регуляции синусового ритма. Для изучения особенностей этих изменений, а также оценки неблагоприятного отдаленного прогноза при постинфарктном ремоделировании ЛЖ в рамках нашего исследования были выделены 2 группы больных: группа без ремоделирования ЛЖ «Р (–)» – 79 (67%) пациентов и группа с патологическим ремоделированием ЛЖ «Р (+)» – 39 (33%). В настоящем исследовании в качестве критерия постинфарктного ремоделирования ЛЖ использовали увеличение иКДО >20% и/или иКСО >15% [8].

Одним из маркеров электрофизиологической нестабильности служат фиксация постдеполяризационной активности миокарда и увеличение дисперсии QT. По данным литературы, роль ППЖ в постинфарктном периоде остается спорной. Так, в ряде исследований (CARISMA, REFINE) регистрация поздних постдеполяризаций не продемонстрировала прогностической ценности [11],

однако, по данным других авторов, ППЖ являются предикторами повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий вплоть до летальных исходов [12]. В настоящей работе не выявлено различий по числу пациентов с фрагментированной активностью миокарда в зависимости от наличия постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Однако получена положительная динамика показателей HfLA и RMS у пациентов группы «Р (–)» ( $p=0,04$  и  $p=0,047$  соответственно), что указывает на стабилизацию электрофизиологических процессов в миокарде.

Известно, что дисперсия интервала QT отражает гетерогенность процесса реполяризации в миокарде, а ее рост расценивается как увеличение риска развития угрожающих жизни аритмий и внезапной сердечной смерти у постинфарктных больных [5, 13]. Отсутствие патологического ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМпСТ, сопровождалось стабилизацией длительности фазы реполяризации в разных участках миокарда, о чем свидетельствует снижение  $\text{disp QTa}$  и  $\text{disp QTc}$  ( $p=0,009$  и  $p=0,03$  соответственно), также стандартного отклонения дисперсии  $\text{sdQTa}$  ( $p=0,006$ )

Таблица 5. Достижение конечных точек в группах наблюдения

| Конечная точка                                                                | Группа «Р (-)»<br>n=79 | Группа «Р (+)»<br>n=39 | Р              |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| Угрожающие жизни нарушения ритма сердца                                       | 8 (10,1%)              | 12 (30,7%)             | 0,005          |
| Нестабильная стенокардия                                                      | 6 (7,6%)               | 6 (15,4%)              | 0,188          |
| Повторный инфаркт миокарда                                                    | –                      | 1 (2,6%)               | 0,718          |
| ЧКВ по поводу рестеноза коронарной артерии                                    | 3 (3,8%)               | 2 (5,1%)               | 0,736          |
| ЧКВ по поводу нового стеноза коронарной артерии                               | 2 (2,5%)               | 1 (2,6%)               | 0,992          |
| Госпитализации по поводу ОСН и декомпенсации ХСН                              | 1 (1,3%)               | 4 (10,3%)              | 0,023          |
| Кардиохирургическое вмешательство (АКШ, МКШ, пластика клапанов, аневризмы ЛЖ) | 2 (2,5%)               | 6 (15,4%)              | 0,009          |
| <b>Всего</b>                                                                  | <b>22 (27,8%)</b>      | <b>32 (82,1%)</b>      | <b>0,00001</b> |

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОСН – острая сердечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МКШ – маммарокоронарное шунтирование; ЛЖ – левый желудочек.

за все временные интервалы, а sdQTe ( $p=0,09$ ) за сутки и дневные часы.

Как видно из представленных результатов, в настоящей работе получены уникальные данные, свидетельствующие о взаимосвязи морфологической и электрофизиологической деструкции миокарда при патологическом ремоделировании после первичного ИМпСТ.

Гиперсимпатикотония является облигатным спутником грубых морфологических изменений структуры миокарда: вегетативная дисфункция влияет на развитие постинфарктного ремоделирования, а структурные нарушения миокарда провоцируют дисбаланс симпатовагальных рефлексов. С одной стороны, сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания симпатических импульсаций может непосредственно стать пусковым механизмом в развитии сердечно-сосудистой катастрофы, чем и является ИМ [14]. С другой стороны, структурное изменение геометрии пораженного миокарда способно привести к росту афферентной стимуляции симпатической части вегетативной нервной системы, что может стать причиной рефлекторного снижения тонуса парасимпатической составляющей [15]. Кроме того, ремоделирование ЛЖ после ИМ зависит от уровня ЧСС и состояния автономной нервной системы [16]: симпатикотония способствует увеличению ЧСС, которая служит фактором, ускоряющим прогрессирование патологического ремоделирования сердца [7], а структурная перестройка миокарда провоцирует снижение ВРС, проявляющееся изменением как временных, так и спектральных показателей [16, 17]. Тахикардия приводит к росту потребности миокарда в кислороде и ведет к прогрессирующему истощению энергетических запасов. Возникающая перегрузка митохондрий  $\text{Ca}^{2+}$  способствует замедлению рефосфорилирования аденозиндифосфата, снижению уровня креатинфосфата и аденозинтрифосфата, в результате чего падает сократительная способность миокарда. Активация фосфолипаз и протеаз в условиях дефицита энергетических

запасов ведет к гибели кардиомиоцитов, в последующем – к фиброзу и электрофизиологической деструкции миокарда [18]. Сопутствующая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует электролитным нарушениям и гипертрофии миокарда, а повышение активности альдостеронзависимой коллагеназы приводит к фиброзу, усугублению прогрессирования ремоделирования сердца [18, 19]. Таким образом, формируется так называемый порочный круг.

Во многих исследованиях показано, что в 1-е сутки от начала ИМ наблюдается снижение временных и спектральных показателей ВРС [20]. По нашим данным, у пациентов без постинфарктного ремоделирования ЛЖ отмечалась благоприятная тенденция в восстановлении симпатовагального баланса в течение 48 нед наблюдения по временным показателям: SDNN ( $p=0,00002$ ), SDNNi ( $p=0,01$ ), SDANN ( $p=0,00002$ ), RMSSD ( $p=0,002$ ), NN50 ( $p=0,00003$ ), pNN50 ( $p=0,00007$ ). У больных с постинфарктным ремоделированием ЛЖ к 24-й неделе зарегистрирован рост некоторых временных показателей: SDNN и SDANN ( $p=0,0001$ ), однако к окончанию активного лечения выявлена неблагоприятная динамика данных параметров – они вновь снижались. Что касается показателей частотного спектра, в обеих группах к окончанию лечения зарегистрированы рост общей мощности спектра и регресс индекса вегетативного баланса, однако при патологическом постинфарктном ремоделировании L/H снижался за счет импульсаций ультранизкочастотного спектра, которые отвечают за симпатическое звено вегетативной нервной системы.

В настоящей работе установлено, что барорефлекторная чувствительность после перенесенного ИМпСТ восстанавливалась только у больных без постинфарктного ремоделирования миокарда – число пациентов с патологической ТРС уменьшилось с 20 до 5% к окончанию активного лечения ( $p=0,002$ ), а в группе «Р (+)» осталось на том же уровне в течение 48 нед наблюдения.

**ATTR****ЗАПОДОЗРИТЬ И ВЫЯВИТЬ**

НАЙТИ КЛЮЧ К ВЕРНОМУ ДИАГНОЗУ

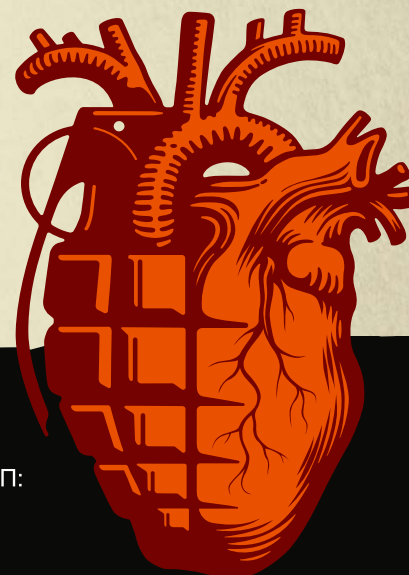
**ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ ЧАСТО ОСТАЕТСЯ НЕЗАМЕЧЕННЫМ:**

# ТРАНСТИРЕТИНОВАЯ АМИЛОИДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ (ATTR-КМП)

**ATTR-КМП** – жизнеугрожающее, часто не диагностируемое редкое заболевание с недооцененной значимостью, которое развивается преимущественно у пожилых пациентов в результате интракардиального внеклеточного отложения аномально свернутого белка, образующего амилоидные фибриллы<sup>1-7</sup>.

## ЗАПОДОЗРИТЬ ATTR-КМП

Знание основных признаков развития амилоидоза сердца и **ATTR-КМП** позволит вовремя выявить заболевание. Будьте на страже здоровья пациентов!



## Подтверждение диагноза ATTR-КМП

Диагностические подходы, позволяющие подтвердить диагноз ATTR-КМП:

- визуализация сердца с помощью ядерной сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-пирофосфата (<sup>99m</sup>Tc-РФР) (ядерная сцинтиграфия) — неинвазивный и широко доступный диагностический инструмент с высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ATTR-КМП, если она сочетается с анализами для исключения AL-амилоидоза<sup>8-10</sup>;
- эндомикардиальная биопсия с последующими дополнительными исследованиями для определения типа амилоида<sup>8</sup>.

После подтверждения ATTR-КМП рекомендовано генетическое секвенирование и консультирование<sup>2</sup>.

**ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД, ЧТОБЫ УЗНАТЬ БОЛЬШЕ ИНФОРМАЦИИ О ТОМ, КАК ЗАПОДОЗРИТЬ И ВЫЯВИТЬ ATTR-КМП:**



### Список литературы

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377. 3. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 4. Pinney H, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098. 5. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-122. 6. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. 7. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-2594. 8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-2412. 9. Bokhari S, Castaño A, Poznaniakoff T, Desisle S, Latif F, Maurer MS. <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate scintigraphy for differentiating lightchain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201. 10. American Society of Nuclear Cardiology (ASNC). ASNC practice points: <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate imaging for transthyretin cardiac amyloidosis. Available at: [https://www.asnc.org/files/19110%20ASNC%20Amyloid%20Practice%20Points%20WEB\(2\).pdf](https://www.asnc.org/files/19110%20ASNC%20Amyloid%20Practice%20Points%20WEB(2).pdf). © 2019 American Society of Nuclear Cardiology.

Служба Медицинской Информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com

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

ООО «Пфайзер Инновации»: Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на

Набережной» (блок С).

Тел.: +7 495 287-50-00. Факс: +7 495 287-53-00

Номер одобрения: PP-VDM-RUS-0016, 24.09.2021



При оценке ХНС с помощью авторской оригинальной методики [6] установлено, что постинфарктное ремоделирование препятствует снижению частотной нагрузки на миокард несмотря на пульсурежающую терапию. Это связано с повышенной активностью симпатико-адреналовой системы. Таким образом, патологическое ремоделирование после ИМпСТ препятствует нормализации автономной регуляции синусового ритма за счет гиперсимпатикотонии, которая проявляется повышенной ХНС, снижением спектральных и временных параметров ВРС и нарушенной ТРС.

Несомненно, стойкое нарушение нормальной морфологии миокарда при патологическом ремоделировании способствует развитию череды неблагоприятных событий в постинфарктном периоде, а также существенно снижает уровень жизни больных. В связи с этим раннее выявление признаков постинфарктного ремоделирования миокарда по оценке прироста объемных индексов представляет несомненную практическую ценность. По данным опросников SAQ и MLHFQ, больные без патологического ремоделирования ЛЖ отмечали более высокое КЖ ( $p=0,03$  и  $p=0,04$  соответственно), и у них реже фиксировались неблагоприятные исходы: угрожающие жизни нарушения ритма сердца, повторные кардиальные осложнения, декомпенсация ХСН, госпитализации по поводу повторных ЧКВ, кардиохирургические вмешательства: 27,8% против 82,1% (ОШ 11,8; 95% ДИ 4,6–30,8;  $p=0,00001$ ).

Полученные в рамках настоящего исследования результаты подтверждают актуальность ранней диагностики постинфарктного ремоделирования миокарда, так как стойкие структурные изменения сердечной мышцы после индексного события препятствуют восстановлению автономной регуляции синусового ритма и нарушают гармонизацию электрофизиологических процессов

в миокарде, что влияет на частоту развития повторных кардиальных осложнений у больных ИМпСТ.

## Заключение

Патологическое ремоделирование, развившееся в течение 12 нед постинфарктного периода, способствует выраженным изменениям электрических свойств миокарда, а также нарушению вегетативной регуляции ритма сердца, приводя к развитию электрической нестабильности, что служит субстратом для неблагоприятных кардиальных исходов. Раннее выявление признаков патологического ремоделирования по индексам конечного диастолического и конечного систолического объемов левого желудочка позволяет прогнозировать вероятность развития угрожающих жизни аритмий, качество жизни и повторные сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

## Финансирование

Работа выполнена при финансовой помощи:

- 1) РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90024, № 19-315-90031. The reported study was funded by RFBR, project number 19-315-90024, 19-315-90031.
- 2) Гранта президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов и докторов наук. Название проекта: «Взаимосвязь важнейших механизмов аритмогенеза с контрактильностью миокарда и основными маркерами развития и прогрессирования сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST» (МК-553.2020.7).

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 25.03.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Ardashov A.V., Abdullaev A.A. et al. National guidelines for determining the risk and prevention of sudden cardiac death (2nd edition). - М.: Medpraktika-M; 2018. - 247 p. [Russian: Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Ардашев А.В., Абдуллаев А.А. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). – М.: Медпрактика-М; 2018. - 247с]. ISBN 978-5-98803-397-4
2. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Heart Rhythm. 2017;14(7):e55–96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038
3. Bubnova M.G., Barbarash O.L., Doletsky A.A., Krasnitsky V.B., Lebedeva E.V., Lyamina N.P. et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2015;20(1):6–52. [Russian: Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., Красницкий В.Б., Лебедева Е.В., Лямина Н.П. и др. Национальные Российские рекомендации по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российский кардиологический журнал. 2015;20(1):6–52]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52
4. Makarov L.M. Holter Monitoring. 4th ed. - М.: Medpraktika-M; 2017. - 504 p. [Russian: Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. - М.: Медпрактика-М; 2017. - 504с]. ISBN 978-5-98803-362-2
5. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2014;19(2):6–71. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;19(2):6–71]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71
6. Kulyucin A.V., Olejnikov V.E., Popov A.Yu. Method for assessing the chronotropic load of the heart. Patent. RU 2449723 C1. Appli-

- cation 2011100386/14 from 2011.01.11. Av. at: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2449723C1\\_20120510](https://yandex.ru/patents/doc/RU2449723C1_20120510). [Russian: Кулюцин А.В., Олейников В. Э., Попов А. Ю. Способ оценки хронотропной нагрузки сердца. Патент. RU 2449723 C1. Заявка 2011100386/14 от 2011.01.11. Доступно на: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2449723C1\\_20120510](https://yandex.ru/patents/doc/RU2449723C1_20120510)]
7. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Yushuk E.N., Scherbak M.M. Clinical Capabilities and Limitations in the Use of Modern Technologies in Echocardiography. *Kardiologiya*. 2019;59(7):68–75. [Russian: Васюк Ю.А., Несветов В.В., Юшук Е.Н., Щербак М.М. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии. *Кардиология*. 2019;59(7):68–75]. DOI: 10.18087/cardio.2019.7.2651
8. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty: Patterns of Left Ventricular Dilation and Long-Term Prognostic Implications. *Circulation*. 2002;106(18):2351–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000036014.90197.FA
9. Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. -M.: Practical medicine;2011. - 480 p. [Russian: Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. - М.: Практическая медицина; 2011. – 480с]. ISBN 978-5-98811-173-3
10. 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
11. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, Aggarwal SG, Mitchell LB, Messier MD et al. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):229–35. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.11.004
12. Bogatyreva M. M.-B. Late ventricular potentials and their significance for clinical practice. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2018;6(20):4–14. [Russian: Богатырева М.М.-Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2018;6(20):4–14]
13. Bokeria O.L., Sanakoev M.K. Long Q–T syndrome. *Annals of Arrhythmology*. 2015;12(2):114–27. [Russian: Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного QT-интервала. *Анналы аритмологии*. 2015;12(2):114–27]. DOI: 10.15275/annaritm.2015.2.7
14. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Holter and bifunctional monitoring of ECG and blood pressure. -M.: Medpraktika – M;2016. – 352 p. [Russian: Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. М.: Медпрактика – М; 2016. - 352с]. ISBN 978-5-98803-353-0
15. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UKH, Irmer C, Kurz T, Tölg R et al. Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *The American Journal of Cardiology*. 2000;85(7):815–20. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00873-5
16. Zamakhina O.V., Bunova S.S., Usacheva E.V., Nelidova A.V., Shershtyk S.A., Zhenatov A.B. Remodeling of the left ventricle of the heart depending on the autonomic status in patients with myocardial infarction. *Modern problems of science and education*. 2016;3:118. [Russian: Замахина О.В., Бунова С.С., Усачева Е.В., Нелидова А.В., Шерстюк С.А., Женатов А.Б. Ремоделирование левого желудочка сердца в зависимости от вегетативного статуса у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;3:118]
17. Akhmedova E.B., Mardanov B.U., Mamedov M.N. Disorders of the autonomic nervous system in the cardiology practice: focus on the analysis of heart rate variability. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):426–30. [Russian: Ахмедова Э.Б., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Определение нарушений вегетативной нервной системы в кардиологической практике: фокус на анализ вариабельности сердечного ритма. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(4):426–30]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-4-426-430
18. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Neurohumoral imbalance in chronic heart failure: classical and modern positions. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(9):83–92. [Russian: Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(9):83–92]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
19. te Riet L, van Esch JHM, Roks AJM, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Hypertension: Renin–Angiotensin–Aldosterone System Alterations. *Circulation Research*. 2015;116(6):960–75. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587
20. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of Autonomic Function in Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1725–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.038

Ковтюх И. В.<sup>1</sup>, Гендлин Г. Е.<sup>2</sup>, Никитин И. Г.<sup>2</sup>, Баймуханов А. М.<sup>3</sup>, Никитин А. Э.<sup>1</sup>, Дворникова С. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, В ОЦЕНКЕ ГОСПИТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Актуальность        | Поражение сердца является одним из осложнений новой коронавирусной инфекции. Поиск доступных предикторов госпитальной летальности и выживаемости, определяющих тактику ведения пациентов с COVID-19, – одна из задач в настоящее время.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Цель                | Определить роль показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) в оценке госпитального прогноза у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Материал и методы   | В исследование были включены 158 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Всем пациентам проведена ЭхоКГ. Проанализирована роль фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в различных возрастных группах. Показатели ЭхоКГ сопоставлены с клинической картиной – степенью дыхательной недостаточности (ДН), показателем насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ), данными компьютерной томографии (КТ) легких, уровнем тропонина в сыворотке крови. Проведен анализ сопутствующих заболеваний, определена наибольшая значимость отдельных нозологий.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Результаты          | ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ определяет наихудший прогноз у пациентов с COVID-19 ( $p < 0,0001$ ), в том числе в возрастной группе старше 70 лет ( $p = 0,013$ ). ФВ ЛЖ не коррелировала со степенью поражения легочной ткани по данным КТ при поступлении в стационар ( $p = 0,54$ ) и в динамике ( $p = 0,23$ ). Показателями, в значительной степени определяющими неблагоприятный госпитальный прогноз, оказались выпот в перикарде ( $p < 0,0001$ ) и легочная гипертензия ( $p < 0,0001$ ). Конечный диастолический размер правого желудочка и конечный диастолический объем ЛЖ не определяли госпитальную выживаемость и летальность. Концентрация тропонина I в сыворотке крови выше 165,13 мкг/л служила важным предиктором госпитальной смертности с высокой степенью достоверности ( $p < 0,0001$ ). Степень ДН в значительной степени влияла на госпитальную летальность ( $p < 0,0001$ ). Выраженность ДН ассоциировалась с ФВ ЛЖ ( $p = 0,024$ ). Показатель $SpO_2$ определял неблагоприятный ближайший прогноз у пациентов с высокой степенью достоверности ( $p = 0,0009$ ). Корреляция этого показателя с ФВ ЛЖ оказалась слабой ( $r = 0,26$ ; $p = 0,0009$ ). Пациенты, которым потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), являлись группой с наихудшей выживаемостью ( $p < 0,0001$ ). ФВ ЛЖ ассоциирована с необходимостью ИВЛ с высокой степенью значимости ( $p = 0,0006$ ). Такие сопутствующие заболевания, как хроническая болезнь почек, постинфарктный кардиосклероз и онкологические заболевания, в наибольшей степени определяли риск летального исхода. |
| Заключение          | Проведение ЭхоКГ можно рекомендовать пациентам с COVID-19 на госпитальном этапе для определения тактики ведения и определения госпитального прогноза.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ключевые слова      | COVID-19; эхокардиография; фракция выброса левого желудочка; тропонин; перикардальный выпот; легочная гипертензия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Для цитирования     | Kovtyukh I.V., Gendlin G.E., Nikitin I.G., Baimukanov A.M., Nikitin A.E., Dvornikova S.N. The value of indicators characterizing the state of the cardiovascular system in assessing the hospital prognosis of COVID-19 patients. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(10):26–35. [Russian: Ковтюх И. В., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г., Баймуханов А. М., Никитин А. Э., Дворникова С. Н. Значение показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, в оценке госпитального прогноза у больных COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2021;61(10):26–35]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Автор для переписки | Ковтюх Ирина Владимировна. E-mail: ivkovtuh@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### Введение

Одной из задач, которая встает перед врачом при поступлении пациента в тяжелом состоянии, является определение ближайшего и отдаленного прогноза. В условиях

эпидемии COVID-19 – заболевания с высокой смертностью – большое значение имеют предикторы, ассоциированные с госпитальной выживаемостью и смертностью. В настоящее время известен ряд показателей, опреде-

ляющих неблагоприятный прогноз этих больных: старший возраст, коморбидный фон, некоторые лабораторные показатели [1–27]. Кроме того, имеется ряд исследований, в которых авторы связывают смерть пациентов от COVID-19 с поражением сердца на фоне развития вирусного фульминантного миокардита – от 5 до 25% случаев [28–33]. По данным различных авторов, острое повреждение миокарда ассоциировано с повышением уровня тропонина в крови [16, 24, 25, 27, 34, 35].

Помимо биологических маркеров повреждения миокарда и развития острой сердечно-сосудистой недостаточности, анализируется роль эхокардиографии (ЭхоКГ) как в остром периоде заболевания, так и в долгосрочной перспективе. В настоящее время показания к проведению ЭхоКГ в диагностическом алгоритме лечения коронавирусной инфекции не определены, и выполнение исследования рекомендовано в «случае вероятности клинической пользы» [32, 36–39].

Однако имеются работы, в которых показано, что при COVID-19 более расширенное применение ЭхоКГ приводило к изменению тактики лечения [40–43]. Низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), по результатам данного исследования, оказалась достоверным и независимым фактором риска смерти больного в стационаре [40, 43].

Ряд исследований указывает на большую прогностическую ценность показателей правого желудочка (ПЖ) [44–48]. Так, по данным Н. М. Mahmoud-Elsayed и соавт. [47], у 74 исследуемых пациентов были дилатация (41%) и дисфункция (27%) ПЖ. При этом снижения систолической функции ЛЖ не выявлено.

Таким образом, имеющиеся сведения о параметрах ЭхоКГ при COVID-19 и их роли в прогнозе у пациентов в настоящее время противоречивы.

## Цель

Целью данной работы является определение роли показателей ЭхоКГ в оценке госпитального прогноза у больных с COVID-19.

## Материал и методы

В Центральной клинической больнице РАН, которая является базой кафедры госпитальной терапии № 2 ФГА ОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, в период ее перепрофилирования для оказания помощи пациентам с COVID-19, нами были обследованы 158 больных, которым проводилась ЭхоКГ в первые дни после поступления в стационар и в более поздние сроки.

## Критерии включения

Больные в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным заболеванием COVID-19 с помощью положитель-

ного результата полимеразной цепной реакции мазка из зева и носовых ходов и типичной картиной при компьютерной томографии (КТ), с нормальным доступом при ЭхоКГ.

## Критерии исключения

Больные с недоказанным COVID-19 и плохим «ультразвуковым окном» при ЭхоКГ.

Перед началом исследования получено одобрение локального этического комитета РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Пациенты дали письменное информированное согласие, составленное в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, на участие в исследовании.

## Характеристика пациентов

Возраст больных составил 73,0 [51,0–82,0] года, от 30,0 до 97 лет. Возраст умерших (n=45) составил 80,0 [73,0–85,0] лет, от 54 до 92 лет, и статистически значимо отличался от возраста выписавшихся пациентов (n=113) – 65,0 [54,0–80,0] лет (p<0,0001). Женщины оказались статистически значимо старше мужчин – 76,0 [68,0–83,0] лет и 66,0 [54,0–80,0] лет соответственно (p=0,0004).

Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 34 человек, из которых постинфарктный кардиосклероз – у 28, сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типов – у 34 человек, фибрилляция предсердий – у 26, пациентов с легочными заболеваниями – 2, больных с хронической болезнью почек (ХБП) преимущественно в сочетании с СД – 29, с артериальной гипертензией (АГ) – 43. У большинства пациентов имелось несколько сопутствующих заболеваний (АГ в сочетании с СД и/или постинфарктным кардиосклерозом).

Все пациенты прошли исследования, показанные при этом заболевании: лабораторная диагностика, мазок на COVID-19 из зева и носовых ходов, КТ органов грудной клетки, электрокардиография, пульсоксиметрия. ЭхоКГ проводилась на аппарате Philips Affiniti-70 в положении больного лежа на левом боку с парастернальным и апикальным положением датчика. Основные параметры при ЭхоКГ: ФВ ЛЖ по Simpson, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, индексированный конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ), конечный диастолический размер правого желудочка (КДРПЖ), наличие жидкости в перикарде, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Умерли за период госпитализации с 15.04.2020 г. по 15.06.2020 г. 45 больных, умершие провели в стационаре от 2 дней до 37 дней, медиана 11,5 (6,5–15,5) дня, данные аутопсии имеются на всех умерших. Изучалась связь госпитальной выживаемости и смертности с показателями ЭхоКГ, коморбидностью, показателями вентилизации и газообмена.

Использовались непараметрические методы статистического анализа. Для определения различий двух независимых величин применяли критерий Манна–Уитни, при множественном сравнении – критерий Краскела–Уоллиса. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони. Для сравнения долей использовался критерий хи-квадрат Пирсона, при малых величинах применяли точный критерий Фишера. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]) или абсолютных и относительных частот. Для изучения выживаемости использовали метод Каплана–Мейера с построением кривых выживаемости, статистическую значимость выживаемости 3 групп и более определяли с помощью критерия хи-квадрат, при сравнении 2 групп – логранговый критерий и критерий Гехана–Вилкоксона. При определении влияния каждого показателя на кумулятивную выживаемость больных его разделяли на децили, после чего определяли отрезные точки. Для выявления дифференциальной границы между величинами исследуемых показателей в независимых выборках проводили ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой. Отрезной точкой считали величину, при которой количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов оказывалось минимальным.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Возраст больных составил 73,0 [51,0–82,0] года, от 30,0 до 97 лет. Возраст умерших ( $n=45$ ) составил 80,0

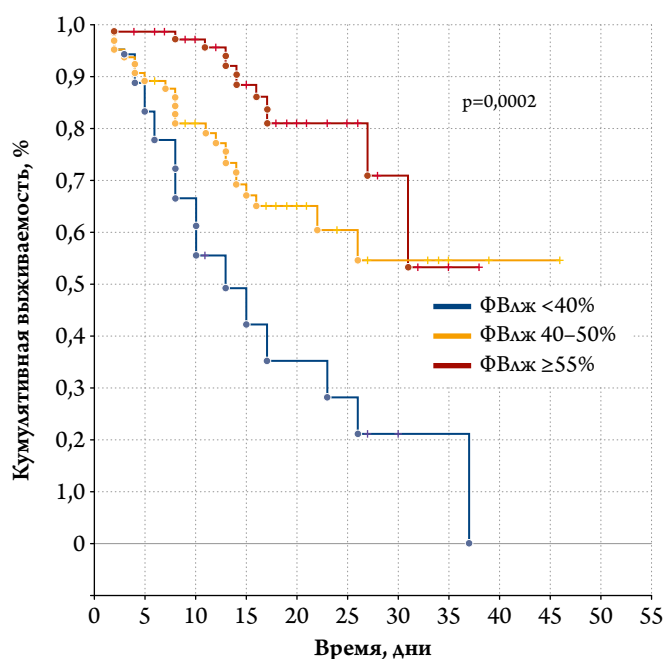
[73,0–85,0] лет, от 54 до 92, лет и статистически значимо отличался от возраста выписавшихся пациентов ( $n=113$ ) – 65,0 [54,0–80,0] лет ( $p < 0,0001$ ). Женщины оказались статистически значимо старше мужчин – 76,0 [68,0–83,0] лет и 66,0 [54,0–80,0] лет соответственно ( $p = 0,0004$ ).

При изучении влияния систолической функции ЛЖ у пациентов с COVID-19 на госпитальную выживаемость оказалось, что наихудшая выживаемость была у пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  ( $p < 0,0001$ ). Для дальнейшего исследования мы выделили группы больных в соответствии с величиной ФВ ЛЖ согласно классификации хронической сердечной недостаточности (ХСН): группа ( $n=112$ ) с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , медиана 56,0 (53,0–58,0) %; группа ( $n=29$ ) с ФВ ЛЖ 40–49%, медиана 45,0 [43,0–48,0] %; группа ( $n=16$ ) с ФВ ЛЖ  $< 40\%$ , медиана 33,0 [28,0–37,0] %. На рис. 1 видно, что кривые выживаемости в этих группах расходились с высокой степенью значимости ( $p = 0,0002$ ). Наилучшая выживаемость была в группе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, наихудшей выживаемости соответствует низкая ФВ ЛЖ менее 40%.

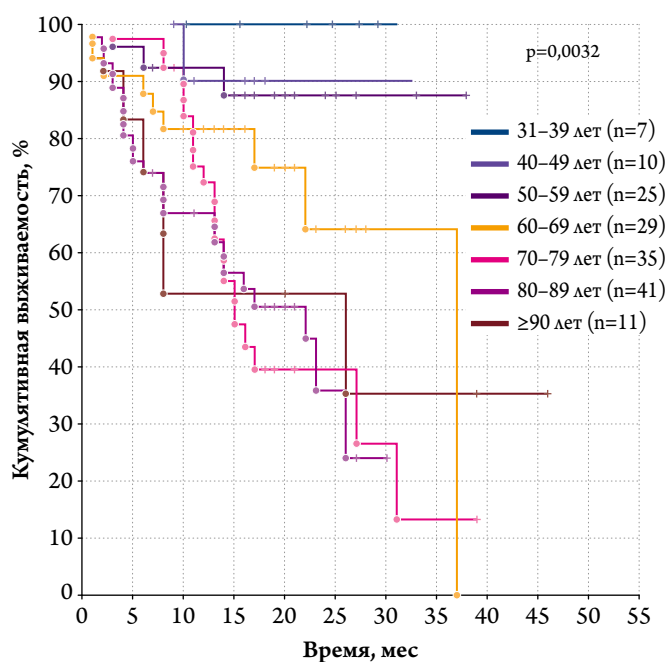
Статистическая значимость различий по выживаемости между группами с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  и ФВ ЛЖ 40–49% оказалась равной 0,017 по логранговому критерию и 0,003 – по критерию Гехана–Вилкоксона между группами с ФВ ЛЖ 40–49% и группой с ФВ ЛЖ менее 40% – 0,008 и 0,042 соответственно. Госпитальная летальность оказалась также выше в группе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (табл. 1).

Понимая влияние возраста на госпитальную выживаемость и летальность больных COVID-19, мы весь

**Рисунок 1.** Госпитальная выживаемость больных COVID-19 в трех группах в зависимости от ФВ ЛЖ



**Рисунок 2.** Госпитальная выживаемость больных COVID-19 ( $n=158$ ) в зависимости от возрастных деkad

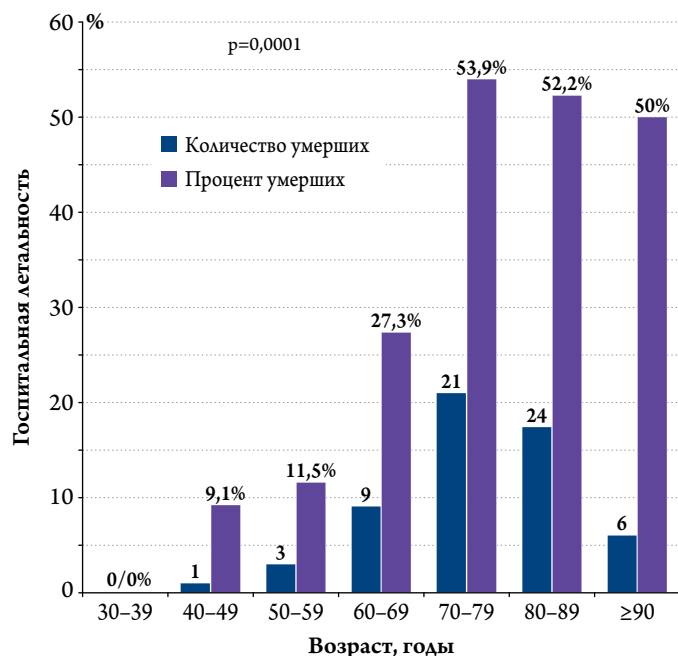


ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 1. Госпитальная летальность в трех группах больных COVID-19 в зависимости от ФВ ЛЖ

| ФВ ЛЖ, % | Всего больных | Число умерших | Доля умерших, % |
|----------|---------------|---------------|-----------------|
| <40      | 18            | 14            | 77,8            |
| 40–49    | 65            | 22            | 33,9            |
| ≥ 50     | 75            | 12            | 16,0            |

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка,  $p < 0,0001$ .

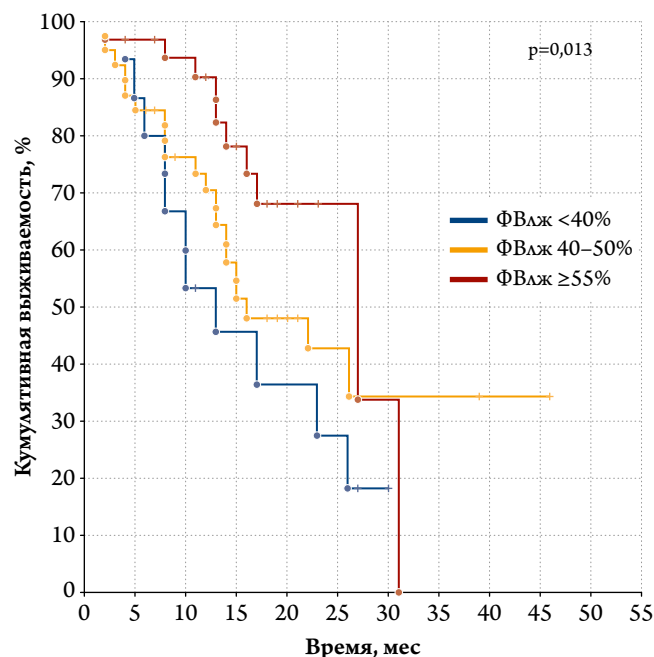
Рисунок 3. Госпитальная летальность больных COVID-19 ( $n=158$ ) в разных возрастных группах

ряд значений этого показателя также разбили на децили. При этом кривые выживаемости Каплана–Мейера больных в возрасте от 70 до 79 лет, 80–89 лет и 90 лет и старше практически не расходились (рис. 2).

Кроме того, практически не различалась и летальность в этих возрастных группах. Из рис. 3 видно, что в группе больных в возрасте от 70 до 79 лет умерли 17 (48,6%) из 35, в возрастной группе 80–89 лет – 19 (46,3%) из 41, в группе больных 90 лет и старше – 5 (45,5%) из 11. Принадлежность к мужскому или женскому полу не влияла на госпитальную выживаемость (логранговый критерий 0,48, тест Гехана–Вилкоксона  $p=0,65$ ).

Поэтому группа пациентов 70 лет и старше с учетом аналогичных показателей летальности и выживаемости внутри нее была выделена нами отдельно для анализа влияния систолической функции ЛЖ. Число пациентов стало меньше – 53 с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , медиана 56,0 [53,0–58,0] %; 18 – с ФВ ЛЖ 40–49%, медиана 45,0 [43,0–48,0] %; 15 – с ФВ ЛЖ  $< 40\%$ , медиана 33,0 [28,0–37,0] %. Однако оказалось, что ФВ ЛЖ определяет госпитальную выживаемость пациентов старшей возрастной группы аналогично группе в целом, хотя и с меньшей степенью достоверности –  $p=0,013$  (рис. 4).

Рисунок 4. Госпитальная выживаемость больных COVID-19 в возрасте 70 лет и старше в зависимости от ФВ ЛЖ



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Площадь под ROC-кривой (рис. 5), соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и ФВ ЛЖ, составила  $0,753 \pm 0,045$  с 95% доверительным интервалом – ДИ 0,664–0,842. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение ФВ ЛЖ в отрезной точке равно 52,5%. При ФВ ЛЖ, равной или убывающей, данное значение прогнозирует высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 70,5 и 70,2% соответственно.

Таким образом, ФВ ЛЖ оказалась показателем, определяющим госпитальную выживаемость больных COVID-19, в том числе в старшей возрастной группе.

При сопоставлении интенсивности поражения легочной паренхимы при КТ в различные фазы заболевания с показателем ФВ ЛЖ достоверной корреляции не выявлено (табл. 2). КТ каждому пациенту проводилась в день поступления, в динамике или при ухудшении состояния (у 128 пациентов). Важно, что корреляции ФВ ЛЖ с данными КТ, выраженными в процентах пораженной ткани, не выявлено.

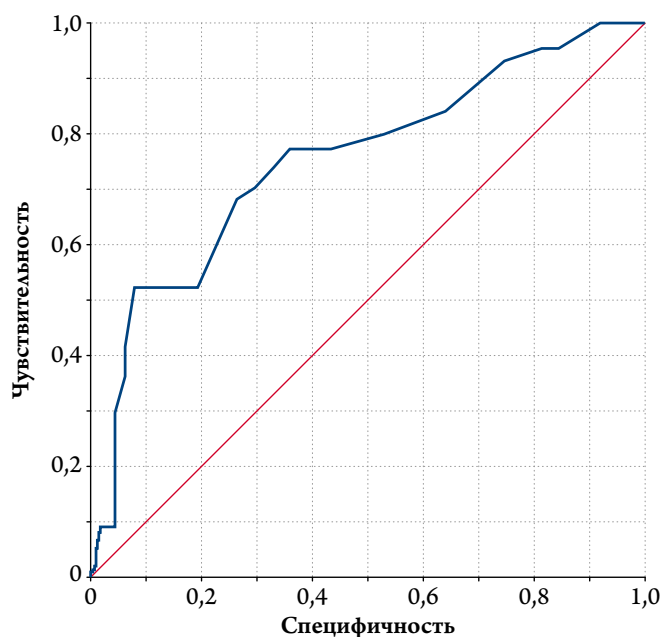
Распределение пациентов с различной тяжестью изменений по данным КТ, выраженной в баллах, оказалось сходным в группах, созданных нами в соответствии с ФВ ЛЖ, и статистически значимо не различалось (рис. 6).

Таблица 2. Коэффициенты корреляции ФВ ЛЖ и выраженности поражений легких по данным КТ

| Параметр                   | n   | r      | p    |
|----------------------------|-----|--------|------|
| ФВ ЛЖ и КТ при поступлении | 158 | -0,049 | 0,54 |
| ФВ ЛЖ и КТ в динамике      | 128 | -0,100 | 0,23 |

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КТ – компьютерная томография.

Рисунок 5. ROC-кривые взаимосвязи прогноза летального исхода и значения ФВ ЛЖ



Площадь под кривой 0,753.

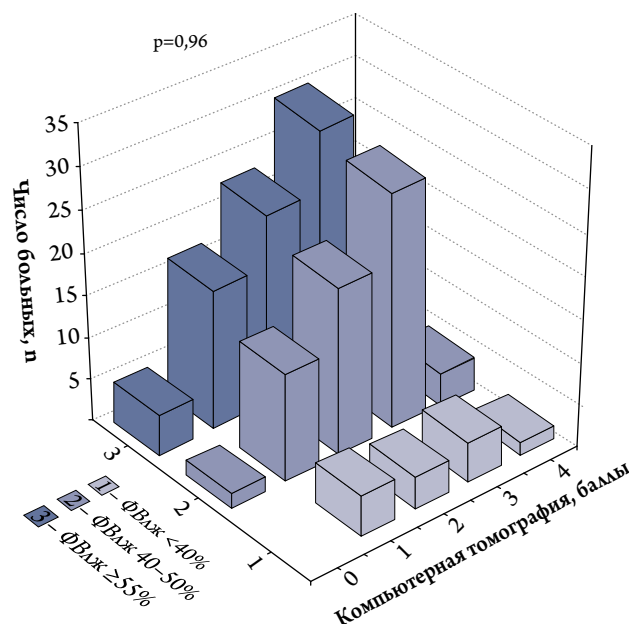
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Из рис. 6 видно, что в группах больных с разной ФВ ЛЖ распределение пациентов с различной степенью поражения легких было примерно одинаковым и статистически значимо не различалось.

Таким образом, ФВ ЛЖ оказалась показателем, независимо от возраста пациентов и интенсивности поражения легких, также определяющим госпитальную выживаемость и летальность пациентов с COVID-19.

Из других стандартно определяемых параметров при ЭхоКГ с большой статистической значимостью госпитальную выживаемость определяли наличие выпота в перикарде (логранговый критерий 0,0002, критерий Гехана–Вилкоксона  $p=0,005$ ) и СДЛА выше 60 мм рт.ст. ( $p<0,0001$  по логранговому критерию и критерию Гехана–Вилкоксона). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и значения СДЛА, составила  $0,752 \pm 0,044$  с 95% ДИ 0,666–0,839. Полученная модель была статистически значимой ( $p<0,001$ ). Пороговое значение СДЛА в отрезной точке равно 52,5 мм рт.ст., при СДЛА, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 70,5 и 67% соответственно.

Рисунок 6. Распределение тяжести поражения легких по данным КТ в баллах в группах больных с различной ФВ ЛЖ



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;  
КТ – компьютерная томография.

КДРпж, измеренный в парастернальной позиции, со средней силой и статистически высоко значимо коррелировал с СДЛА ( $r=0,62$ ;  $p<0,0001$ ), но не влиял на госпитальную выживаемость. Кроме того, на госпитальный прогноз не выявлено влияния КДОлж.

При оценке влияния концентрации тропонина I в сыворотке крови на госпитальную выживаемость весь ряд показателя был разделен на 4 группы: 1-я группа – до 100 мкг/л (38 пациентов), 2-я группа – от 100 до 999 мкг/л (28 пациентов), 3-я группа – от 1000 до 9999 мкг/л (14 пациентов), 4-я группа – более 10000 мкг/л (5 пациентов). При этом кривые выживаемости в 3-й и 4-й группах имели аналогичный профиль, что позволило нам их объединить в единую группу, состоящую из 19 пациентов. Всего проведен анализ уровня тропонина I у 85 пациентов. Кривые выживаемости расходились с приемлемым уровнем достоверности ( $p=0,0038$ ), наихудшая выживаемость отмечалась в группе с уровнем тропонина I более 1000 мкг/л. При оценке корреляции уровня тропонина и ФВ ЛЖ выявлена средней силы взаимосвязь с высокой степенью статистической значимости ( $r=-0,51$ ;  $p<0,0001$ ). При оценке госпитальной летальности пациентов

Таблица 3. Число пациентов с ДН в группах с различной ФВ ЛЖ

| ДН               | ФВ ЛЖ, % |    |    |
|------------------|----------|----|----|
| I степени        | 0        | 10 | 15 |
| II степени       | 8        | 34 | 45 |
| III степени/ОРДС | 10       | 21 | 15 |

ДН – дыхательная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром ( $p=0,02$ ).

с COVID-19 в зависимости от концентрации тропонина I в сыворотке крови показана значительная зависимость летальности от его уровня. Так, при концентрации тропонина I до 100 мкг/л умерли 11 (29,0%) из 38 пациентов, при концентрации от 100 до 999 мкг/л – 19 (67,9%) из 28 пациентов, при концентрации 1000 мкг/л и выше – 18 (94,7%) из 19 пациентов ( $p<0,0001$ ).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и уровня тропонина I в сыворотке крови, составила  $0,849\pm 0,042$  с 95% ДИ 0,766–0,993. Полученная модель была статистически значимой ( $p<0,001$ ). Пороговое значение уровня тропонина I в отрезной точке равно 165,13 мкг/л, при уровне тропонина I, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 74,4 и 77,5% соответственно.

Выраженность дыхательной недостаточности (ДН) ожидаемо в значительной степени влияла на госпитальную выживаемость пациентов ( $p<0,0001$ ). При этом показатели выживаемости больных с ДН III степени и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) оказались одинаковыми, поэтому они были объединены в одну группу, которая также определяла наихудшую выживаемость. В то же время, в отличие от данных КТ, выраженность ДН слабо ассоциировалась с ФВ ЛЖ (табл. 3). Так, в группе со сниженной ФВ ЛЖ оказалось 44,4% пациентов с ДН II и 55,6% – с ДН III степени/ОРДС, в группе с промежуточной ФВ ЛЖ 40–49% таких больных было 52,3 и 32,3% соответственно, а в группе с сохраненной ФВ ЛЖ – 60 и 20% соответственно ( $p=0,024$ ).

Насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ ), измеренное с помощью носимого пульсоксиметра, при дыхании воздухом определяло госпитальную выживаемость пациентов с высокой статистической значимостью ( $p=0,0009$ ), но со слабым расхождением кривых. Корреляция этого показателя оказалась слабой с изучаемыми параметрами ЭхоКГ: с ФВ ЛЖ ( $r=0,26$ ;  $p=0,0009$ ); с КДРпж ( $r=-0,21$ ;  $p=0,007$ ); с СДЛА ( $r=-0,30$ ;  $p=0,0003$ ). С уровнем тропонина I в сыворотке крови корреляции  $SpO_2$  не было. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и уровня насыщения крови кислородом, составила  $0,656\pm 0,049$  с 95% ДИ 0,559–0,752. Полученная модель была статистически значимой

( $p=0,002$ ). Пороговое значение уровня насыщения крови кислородом в отрезной точке равно 89,5%, при уровне насыщения крови кислородом, равном или ниже данного значения, прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 36,4 и 83,3% соответственно.

Вспомогательная вентиляция легких потребовалась 56 пациентам, из них 11 были на неинвазивной высокопоточной масочной вентиляции и 45 – на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Наиболее низкая выживаемость оказалась у пациентов, которым потребовалась ИВЛ ( $p<0,0001$ ). В группе больных, не получавших лечение на ИВЛ, выживаемость и летальность находящихся на высокопоточной вентиляции и обходившихся без нее не различались. Число пациентов с различной ФВ ЛЖ в данных группах статистически значимо различалось: находящихся на ИВЛ со сниженной ФВ ЛЖ было 12 (66,7%) из 18, с промежуточной ФВ ЛЖ – 20 (31,3%) из 64, с сохраненной ФВ ЛЖ – 12 (16%) из 75 ( $p=0,0006$ ).

Анализ данных аутопсии проведен у 45 пациентов. У пациентов с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ чаще всего выявлялись постинфарктный кардиосклероз (11 человек из 45) и гипертрофия миокарда ЛЖ ( $p=0,065$ ). Тромбоэмболические осложнения выявлены только в 3 случаях, острый коронарный синдром выявлен на 4 аутопсиях у больных с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ.

Прогностически наиболее неблагоприятными вариантами сопутствующей патологии оказались перенесенный ранее инфаркт миокарда (ИМ) – в данной группе умерли 4 из 6 больных; ХСН на фоне перенесенного ИМ – умерли 6 пациентов из 10; различные онкологические заболевания – умерли 9 из 16; а также ХБП различной стадии – умерли 14 из 25. СД 1-го и 2-го типа и фибрилляция предсердий (ФП) в сочетании с АГ также являются прогностически неблагоприятными – умерли 8 из 19 и 5 из 12 пациентов соответственно. Наибольшее негативное влияние на прогноз оказывали ХБП, постинфарктный кардиосклероз и онкологические заболевания. Гипертоническая болезнь, СД без поражения почек, изолированная ФП, хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма в стадии ремиссии не влияли на госпитальную выживаемость и летальность больных COVID-19.

## Обсуждение

Таким образом, в исследуемой нами группе пациентов с COVID-19 поражение сердечно-сосудистой системы играло важную роль в кратковременном госпитальном прогнозе, а показатели, отражающие ее состояние, определяли госпитальную летальность и выживаемость этих больных. Выявлено независимое самостоятельное значение ФВ ЛЖ, продемонстрирована более низкая госпитальная выживаемость пациентов с ФВ ЛЖ менее 52%.

В ряде опубликованных работ получены сходные результаты. Так, в исследовании R. Ghany и соавт. [43], включавшем ретроспективный анализ электронных историй болезни как стационарных, так и амбулаторных пациентов с COVID-19, также показано, что значимым предиктором смертности является систолическая функция ЛЖ ниже 40%. Ограничениями в данном исследовании, на что указывают авторы, является невозможность идентифицировать все случаи смерти ввиду задержки информации на момент ее анализа, отсутствие широкого диагностического тестирования на COVID-19 всех пациентов.

Имеется ряд исследований, включавших, в отличие от нашего исследования, только пациентов реанимационного профиля с исходно плохим прогнозом, у которых также определена более высокая госпитальная летальность при снижении систолической функции ЛЖ [49, 50].

В работе D. Rath и соавт. [40] у пациентов с ФВ ЛЖ менее 50%, нарушенной функцией ПЖ и трикуспидальной регургитацией выше I степени выявлена более высокая госпитальная летальность, однако исследование проведено в группе пациентов, в которой отмечалась общая низкая летальность (13%) в отличие от нашего исследования, где общая летальность составила 28,5%.

При анализе полученных результатов промежуточный и низкий уровень ФВ ЛЖ, при котором имелась более высокая госпитальная летальность, мы объяснили тем, что, по-видимому, поражение легких у больных COVID-19 с предшествующей кардиальной патологией приводит к острой декомпенсации ХСН. В такой ситуации снижение ФВ ЛЖ менее 52% является клинически значимым и определяет плохой прогноз. Различие между кривыми выживаемости пациентов с ФВ ЛЖ выше и ниже 50% оказалось высоко значимым ( $p=0,009$ ).

Из показателей, определяемых с помощью ЭхоКГ, большое значение имели уровень СДЛА и наличие выпота в перикарде.

Результаты по оценке влияния легочной гипертензии на госпитальную выживаемость оказались сходными с результатами большинства авторов. Так, по данным M. Pagnesi и соавт. [51], высокое давление в легочной артерии ассоциировано с более высокой госпитальной летальностью (41,7% против 8,5%,  $p<0,001$ ), при этом наличие дисфункции ПЖ не влияло на госпитальную летальность (17,2% против

11,7%  $p=0,404$ ). Анализ литературы в отношении выпота в перикард у пациентов с COVID-19 показал, что данные патологии описывают в основном отдельные клинические ситуации [52–54]. Исследование M. Rodríguez-Santamarta и соавт. [55], включавшее 37 пациентов, из которых у 33% имелся выпот в перикард, не выявило связи между перикардальным выпотом и госпитальной летальностью, общая летальность составила в исследовании 18,9%. В нашем исследовании мы разделили пациентов по наличию и отсутствию любого количества жидкости, тем не менее оказалось, что даже такое распределение определяло госпитальный прогноз.

Полученные нами данные по высокой госпитальной летальности у пациентов с ДН III степени и ОРДС ожидаемы и согласуются с аналогичными результатами многочисленных авторов. При анализе ROC-кривых чувствительность  $SpO_2$  оказалась ниже, чем в исследовании с помощью ROC-анализа чувствительности и специфичности ФВ ЛЖ, тропонина I и СДЛА.

Скорее всего,  $SpO_2$  в таких случаях отражает поражение легких вирусной пневмонией в сочетании с легочным застоем вследствие острой декомпенсации ХСН [56]. Наша работа также показала, что снижение систолической функции ЛЖ и смертность в основном ассоциированы с такими заболеваниями, как постинфарктный кардиосклероз и ХСН.

При этом анамнез и клиническая картина тяжелого состояния пациентов не всегда позволяли трактовать заболевание как декомпенсацию ХСН. В то же время выявить связь снижения систолической функции ЛЖ с воздействием коронавируса не представляется возможным ввиду отсутствия очевидных признаков острого миокардита и малой доли диффузного поражения миокарда по данным аутопсии. Кроме того, корреляционный анализ выраженности систолической дисфункции с временем заболевания, предшествовавшим ЭхоКГ, не выявил связи между этими показателями ( $r=0,007$ ;  $p=0,93$ ). При этом очень тесная зависимость выживаемости от уровня тропонина I в сыворотке крови, корреляция между уровнями тропонина I и ФВ ЛЖ не позволяют полностью исключить влияние на состояние миокарда тяжелой интоксикации. Однако в нашем исследовании большинство случаев дилатации ЛЖ патологоанатомами трактовались как тоногенная дилатация, сниженная ФВ ЛЖ объяснялась наличием постинфарктного кардиосклероза. По-видимому, снижение ФВ ЛЖ во многих случаях COVID-19 служит проявлением предшествующей ХСН и ее декомпенсации в результате тяжелой вирусной пневмонии. Проведенное нами исследование показало, что к данным пациентам должен быть проявлен особый подход.

Таким образом, продемонстрировано важное значение показателей состояния сердечно-сосудистой системы, определяемого с помощью ЭхоКГ.

В настоящее время разработано множество методик проведения ЭхоКГ на портативных легкоуправляемых устройствах. С учетом ограничения использования стандартной ЭхоКГ в условиях пандемии, возможно, имеет смысл рассмотреть внедрение метода фокусной ЭхоКГ. В таком случае определение ФВ ЛЖ, наличия выпота в перикарда, измерение СДЛА не будет занимать много времени [57].

## Выводы

1. Фракция выброса левого желудочка и уровень тропонина I в сыворотке крови оказались наиболее значимыми показателями состояния сердечно-сосудистой системы – предикторами госпитальной выживаемости и летальности у пациентов с COVID-19.
2. Фракция выброса левого желудочка является независимым от пола, возраста и тяжести поражения легочной

ткани параметром, определяющим неблагоприятный госпитальный прогноз.

3. Предикторами госпитальной выживаемости и летальности также являются показатели систолического давления в легочной артерии и наличие выпота в перикарде.
4. У пациентов с промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка при аутопсии наиболее часто выявляются изменения, свидетельствующие о перенесенном ранее инфаркте миокарда и/или гипертрофии миокарда левого желудочка.
5. При стационарном лечении проведение фокусной эхокардиографии можно рекомендовать как стандартное исследование для оценки госпитального прогноза.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 29.06.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
2. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(12):343–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6912e2
3. Shahid Z, Kalaynamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(5):926–9. DOI: 10.1111/jgs.16472
4. Vistoli F, Furian L, Maggiore U, Caldara R, Cantaluppi V, Ferrareso M et al. COVID-19 and kidney transplantation: an Italian Survey and Consensus. *Journal of Nephrology*. 2020;33(4):667–80. DOI: 10.1007/s40620-020-00755-8
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–93. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
6. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1324–9. DOI: 10.1111/jth.14859
7. He X, Wang L, Wang H, Xie Y, Yu Y, Sun J et al. Factors associated with acute cardiac injury and their effects on mortality in patients with COVID-19. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20452. DOI: 10.1038/s41598-020-77172-1
8. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(26):2534–43. DOI: 10.1056/NEJMsa2011686
9. Lian J, Jin X, Hao S, Jia H, Cai H, Zhang X et al. Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2020;14(5):564–74. DOI: 10.1111/irv.12758
10. 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
11. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2020;318(5):E736–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020
12. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10229):1014–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30633-4
13. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020;14(4):535–45. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.044
14. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2020;130(4):304–9. DOI: 10.20452/pamw.15272
15. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2020;14(2):125–8. DOI: 10.3855/jidc.12600
16. 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
17. Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154262
18. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020;75(9):1788–95. DOI: 10.1093/gerona/glaa089
19. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(4):469–76. DOI: 10.1111/joim.13119
20. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020;14(4):655–9. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.020
21. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related

- mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(10):813–22. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2
22. Albitar O, Ballouze R, Ooi JP, Sheikh Ghadzi SM. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;166:108293. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108293
23. Gao L, Jiang D, Wen X, Cheng X, Sun M, He B et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respiratory Research*. 2020;21(1):83. DOI: 10.1186/s12931-020-01352-w
24. Qin J-J, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension*. 2020;76(4):1104–12. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528
25. Han H, Xie L, Liu R, Yang J, Liu F, Wu K et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):819–23. DOI: 10.1002/jmv.25809
26. Pranata R, Huang I, Lukito AA, Raharjo SB. Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*. 2020;96(1137):387–91. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137884
27. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International Journal of Cardiology*. 2020;311:116–21. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087
28. Oynotkinova O.Sh., Maslennikova O.M., Larina V.N., Rzhetskaya E.V., Syrov A.V., Dedov E.I. et al. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in the context of the COVID-19 pandemic. *Academy of medicine and sports*. 2020;1(2):28–40. [Russian: Ойноткинова О.Ш., Масленикова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И. и др. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. Академия медицины и спорта. 2020;1(2):28–40]. DOI: 10.15829/2712-7567-2020-2-13
29. Gatta F, Dolan C. Pathophysiology and Cardiac Autopsy in COVID-19 related Myocarditis. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2020;4(4):376–85. DOI: 10.26502/fccm.92920134
30. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
31. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
32. Capotosto L, Nguyen BL, Ciardi MR, Mastroianni C, Vitarello A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37(9):1454–64. DOI: 10.1111/echo.14834
33. 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
34. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1875–83. DOI: 10.1002/jmv.26050
35. 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
36. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129–48. [Russian: Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):129–48]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
37. Gackowski A, Lipczyńska M, Lipiec P, Szymański P. Echocardiography during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: expert opinion of the Working Group on Echocardiography of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*. 2020;78(4):357–63. DOI: 10.33963/KP.15265
38. Cameli M, Pastore MC, Henein M, Aboumarie HS, Mandoli GE, D'Ascenzi F et al. Safe performance of echocardiography during the COVID-19 pandemic: a practical guide. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2020;21(2):217–23. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.02.90
39. Picard MH, Weiner RB. Echocardiography in the Time of COVID-19. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(6):674–5. DOI: 10.1016/j.echo.2020.04.011
40. Rath D, Petersen-Urbe A, Avdiu A, Witzel K, Jaeger P, Zdanyte M et al. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(12):1491–9. DOI: 10.1007/s00392-020-01683-0
41. Klypa T.V., Bychinin M.V., Mandel I.A., Andreichenko S.A., Minets A.I., Kolyshkina N.A. et al. Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. Predictors of severe course. *Clinical practice*. 2020;11(2):6–20. [Russian: Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., Андрейченко С.А., Минец А.И., Колышкина Н.А. и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения. Клиническая практика. 2020;11(2):6–20]. DOI: 10.17816/clinpract34182
42. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakak AS, Sengeløv M, Nielsen AB et al. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):4189–97. DOI: 10.1002/ehf2.13044
43. Ghany R, Palacio A, Chen G, Dawkins E, McCarter D, Forbes E et al. Prior cardiovascular risk and screening echocardiograms predict hospitalization and severity of coronavirus infection among elderly medicare patients. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2020;3:100090. DOI: 10.1016/j.ajpc.2020.100090
44. Moody WE, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, Gul U, Khan-Kheil AM, Horne S et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19, According to Race. *CJC Open*. 2021;3(1):91–100. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.09.016
45. Bursi F, Santangelo G, Sansalone D, Valli F, Vella AM, Toriello F et al. Prognostic utility of quantitative offline 2D-echocardiography in hospitalized patients with COVID-19 disease. *Echocardiography*. 2020;37(12):2029–39. DOI: 10.1111/echo.14869
46. Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, Pollie MP, Yum B, Nambiar L et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Remodeling Over Conventional Risk Stratification in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(17):1965–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.066
47. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, Khan-Kheil AM, Senior J, Hudsmith LE et al. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(8):1203–7. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.05.030
48. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020;142(4):342–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
49. Liu Y, Xie J, Gao P, Tian R, Qian H, Guo F et al. Swollen heart in COVID-19 patients who progress to critical illness: a perspective from echo-cardiologists. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3621–32. DOI: 10.1002/ehf2.12873
50. Jain SS, Liu Q, Raikhelkar J, Fried J, Elias P, Poterucha TJ et al. Indications for and Findings on Transthoracic Echocardiography in COVID-19. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(10):1278–84. DOI: 10.1016/j.echo.2020.06.009
51. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V et al. Pulmonary hypertension and right ventricu-

- lar involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart*. 2020;106(17):1324–31. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317355
52. Walker C, Peyko V, Farrell C, Awad-Spirtos J, Adamo M, Scrocco J. Pericardial effusion and cardiac tamponade requiring pericardial window in an otherwise healthy 30-year-old patient with COVID-19: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2020;14(1):158. DOI: 10.1186/s13256-020-02467-w
53. Fox K, Prokup JA, Butson K, Jordan K. Acute Effusive Pericarditis: A Late Complication of COVID-19. *Cureus*. 2020;12(7):e9074. DOI: 10.7759/cureus.9074
54. Derveni V, Kaniaris E, Toumpanakis D, Potamianou E, Ioannidou I, Theodoulou D et al. Acute life-threatening cardiac tamponade in a mechanically ventilated patient with COVID-19 pneumonia. *IDCases*. 2020;21:e00898. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00898
55. Rodríguez-Santamarta M, Minguito-Carazo C, Echarte-Morales JC, Del Castillo-García S, Valdivia-Ruiz J, Fernández-Vázquez F. Echocardiographic findings in critical patients with COVID-19. *Revista Española de Cardiología*. 2020;73(10):861–3. DOI: 10.1016/j.rec.2020.06.030
56. Masip J, Gayà M, Páez J, Betbesé A, Vecilla F, Manresa R et al. Pulsioximetría en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(10):879–84. DOI: 10.1016/j.rec.2012.02.022
57. Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Heart ultrasound in COVID-19. *Arterial Hypertension*. 2020;26(3):270–6. [Russian: Джюева О.Н., Драпкина О.М. Особенности ультразвукового исследования сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(3):270–6]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-270-276

Фролов М.Ю.<sup>1,2</sup>, Саласюк А.С.<sup>1</sup>, Рогов В.А.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия<sup>2</sup> ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград, Россия

## Анализ влияния на бюджет здравоохранения и потребителей использования препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 при лечении пациентов с атерогенной дислипидемией

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Оценка экономических последствий применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией (ГТГ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Материал и методы   | Экономическая оценка применения лекарственного препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в системе лекарственного обеспечения населения Российской Федерации с использованием метода анализа влияния на бюджет проведена в фармакоэкономической модели, разработанной в программе Microsoft Office Excel 2016. Применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 оценивалось у 555 643 пациентов с резидуальной ГТГ (г. Москва). Горизонт исследования составил 1 год. В качестве источника данных по эффективности использовали данные мета-анализа А. А. Bernasconi и соавт. (2020). В ходе исследования учитывали прямые и непрямые медицинские затраты на лечение сердечно-сосудистых осложнений при резидуальной ГТГ: затраты на лекарственную терапию; затраты на терапию и реабилитацию нефатальных осложнений; затраты на смертельные исходы; расходы государства на выплаты пособий по инвалидности; недополученный валовой внутренний продукт (ВВП) на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте; выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности. |
| Результаты          | Применение омега-3 кислот этиловых эфиров 90 у 555 643 пациентов с резидуальной ГТГ позволит предотвратить 1437 фатальных ишемических сердечно-сосудистых осложнений (в том числе 564 случая смерти от ишемической болезни сердца, 1128 случаев инфаркта миокарда – ИМ, в том числе 558 фатальных ИМ). При этом разница затрат в сравнении с только высокодозной статинотерапией составит 359 252 253 руб., или 0,32%.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Заключение          | Результаты комплексного фармакоэкономического исследования позволяют сделать вывод, что применение омега-3 кислот этиловых эфиров 90 у пациентов с резидуальной ГТГ с экономической точки зрения является более предпочтительной стратегией по сравнению с применением только высокодозной статинотерапии, не оказывает значимого влияния на расходы бюджета в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (увеличение затрат на 0,32% в сравнении с текущей практикой), при этом позволяя на 10% сократить число фатальных ишемических сердечно-сосудистых осложнений.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ключевые слова      | Дислипидемия; резидуальная гипертриглицеридемия; омега-полиненасыщенные жирные кислоты; стоимость болезни; сердечно-сосудистые осложнения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Для цитирования     | Frolov M.Yu., Salasyuk A.S., Rogov V.A. Analysis of the impact on the health care budget and consumers of the use of the preparation of omega-3 acid ethyl esters 90 in the treatment of patients with atherogenic dyslipidemia. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(10):36–45. [Russian: Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Рогов В.А. Анализ влияния на бюджет здравоохранения и потребителей использования препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 при лечении пациентов с атерогенной дислипидемией. <i>Кардиология</i> . 2021;61(10):36–45]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Автор для переписки | Саласюк Алла Сергеевна. E-mail: salasyukas@outlook.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### Введение

Доказательства, накопленные за многие десятилетия, указывают на непосредственную причастность триглицеридов (ТГ) к патогенезу атеросклеротических заболеваний [1]. Результаты популяционных исследований свидетельствуют, что уровни ТГ в крови непосредственно связаны с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Вторичный (post-hoc) анализ данных, получен-

ных в исследованиях по оценке эффективности статинов, демонстрирует, что уровни ТГ в крови во время лечения связаны с частотой развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессированием коронарного атеросклероза, независимо от достигнутых уровней холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [3]. Гипертриглицеридемия (ГТГ) зачастую сопровождается инсулинорезистентностью и связанными с ней факторами риска,

включая артериальную гипертензию, гипергликемию, гиперкоагуляцию и другие частые связанные с атерогенной дислипидемией заболевания, что может способствовать повышению риска развития ССЗ [4]. Липопротеиды, богатые ТГ, могут напрямую влиять на жесткость сосудистой стенки. Генетические исследования показали, что полиморфизм факторов, регулирующих уровни ТГ [5], включая изменение активности аполипопротеина С-III и ангиопоэтинподобного белка (ANGPLT) [6], связаны с более высокими уровнями ТГ и риском развития ССЗ. Доклинические исследования продемонстрировали, что липопротеиды, богатые ТГ, стимулируют воспалительные, окислительные и тромботические процессы, участвующие в патогенезе атеросклеротических изменений сосудистой стенки [7].

Все большее внимание уделяется необходимости воздействия на весь спектр атерогенных липопротеидов. Поскольку статины вызывают ограниченное снижение концентрации ТГ в крови, вполне логично, что многим пациентам требуются дополнительные препараты, нормализующие содержание липидов, для достижения целей терапии [8]. Резидуальная ГТГ (уровень ТГ выше 1,7 ммоль/л на фоне терапии целевыми дозами статинов) остается не только важным, но и широко распространенным фактором риска развития фатальных ССО независимо от достигнутых уровней ХС ЛНП [9].

Однако очевидно, что корректировать уровень ТГ необходимо. Так, недавний систематический обзор и мета-регрессионный анализ N.A. Marston и соавт., проведенный на основании данных 197270 пациентов – участников 24 рандомизированных клинических исследований (РКИ) со средним периодом наблюдения 43,8 года, показал, что снижение уровня ТГ на 0,45 ммоль/л приводило к независимому от другой липидснижающей терапии уменьшению числа ССО на 8% [10].

Таким образом, воздействие на уровень ТГ признается важным фактором оптимальной коррекции атерогенной дислипидемии. В аспекте первичной профилактики в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [11] при достижении целевых уровней ХС ЛНП на фоне максимально переносимой дозы статинов ГТГ может корректироваться путем назначения препаратов двух групп: фибратов и препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [9]. Назначение омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в дозе 2–4 г/сут рекомендуется при уровне ТГ 1,7–2,3 ммоль/л, а также в случае непереносимости фибратов при более высоких уровнях ТГ. В Российской Федерации единственным препаратом, который содержит достаточное количество эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (ЭПК/ДГК) для применения в качестве лекарственного средства для лечения ГТГ, является препарат омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (Омакор; ЭПК/ДГК 1,2/1840 мг). При оценке кли-

нической эффективности показано, что применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 приводит к дополнительному снижению уровня ТГ на 15% даже при использовании в сочетании с максимально переносимой дозой розувастатина [12].

Однако остается неясным влияние применения ЭПК в комбинации с ДГК на клинические исходы у пациентов для первичной профилактики.

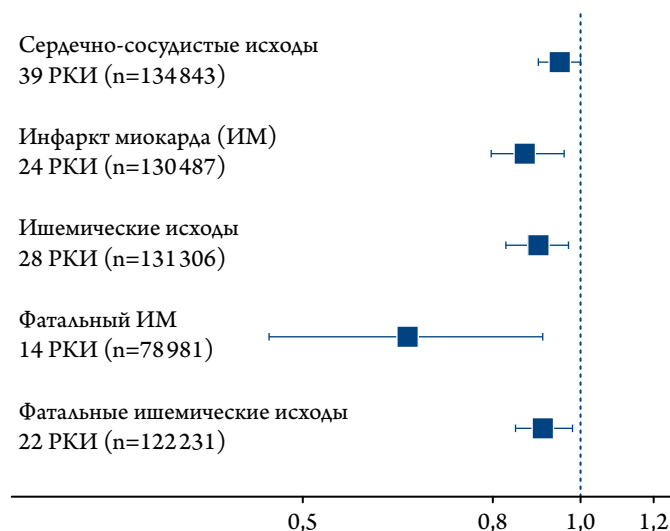
Так, Кокрановский мета-анализ A. S. Abdelhamid и соавт. [13] показал, что при применении препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 для первичной профилактики у лиц с повышенным уровнем ТГ статистически значительно снижается риск развития ССО только при продолжительности терапии более 2 лет: относительный риск – ОР смерти от всех причин 0,91 (95% доверительный интервал – ДИ 0,86–0,96), ОР смерти от ССЗ – 0,94 (95% ДИ 0,88–0,99), от ишемической болезни сердца (ИБС) – 0,79 (95% ДИ 0,69–0,90), от нефатальных аритмий – 0,74 (95% ДИ 0,57–0,96). Данный мета-анализ включал применение диетологических рекомендаций и биологически активных добавок (БАД), а не ЭПК/ДГК. Однако трудно оценить дозировку и контролировать соблюдение режима приема БАД, как и соблюдение диетологических рекомендаций, что могло повлиять на результаты исследования.

A. A. Bernasconi и соавт. [14] провели мета-анализ, включавший РКИ с применением только лекарственных препаратов омега-3 кислот этиловых эфиров 90. Всего были включены 40 исследований, в которых приняли участие 135267 человек. Прием ЭПК/ДГК был связан со снижением риска развития инфаркта миокарда – ИМ (ОР 0,87; 95% ДИ 0,80–0,96), число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (NNT) = 272; ишемических осложнений (ОР 0,90; 95% ДИ 0,84–0,97), NNT = 192; фатального ИМ (ОР 0,65; 95% ДИ 0,46–0,91), NNT = 128; смерти от ИБС (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98), NNT = 431. Однако снижение сердечно-сосудистой смертности не достигло уровня статистической значимости (ОР 0,95; 95% ДИ 0,90–1,00) [14] (рис. 1).

При этом для ответа на вопрос, являются ли ЭПК, ДГК или их комбинация более эффективными в предотвращении исходов ССЗ, авторы создали логит-модель, определяющую, зависел ли эффект от того, применялась комбинация ЭПК/ДГК или только ЭПК. Параметр взаимодействия не отличался значительно от нуля для любого из исходов. Таким образом, авторы сделали заключение, что в настоящее время отсутствует информация о том, что применение только ЭПК является более эффективным средством для профилактики ССЗ, чем комбинация ЭПК/ДГК, исходя из имеющихся в настоящее время данных.

Наконец, важный вопрос, в каком случае применение ЭПК/ДГК более эффективно: для первичной или вторичной профилактики ССО? Однако из-за недостаточно-

**Рисунок 1.** Объединенные результаты мета-анализа данных об эффективности применения омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений



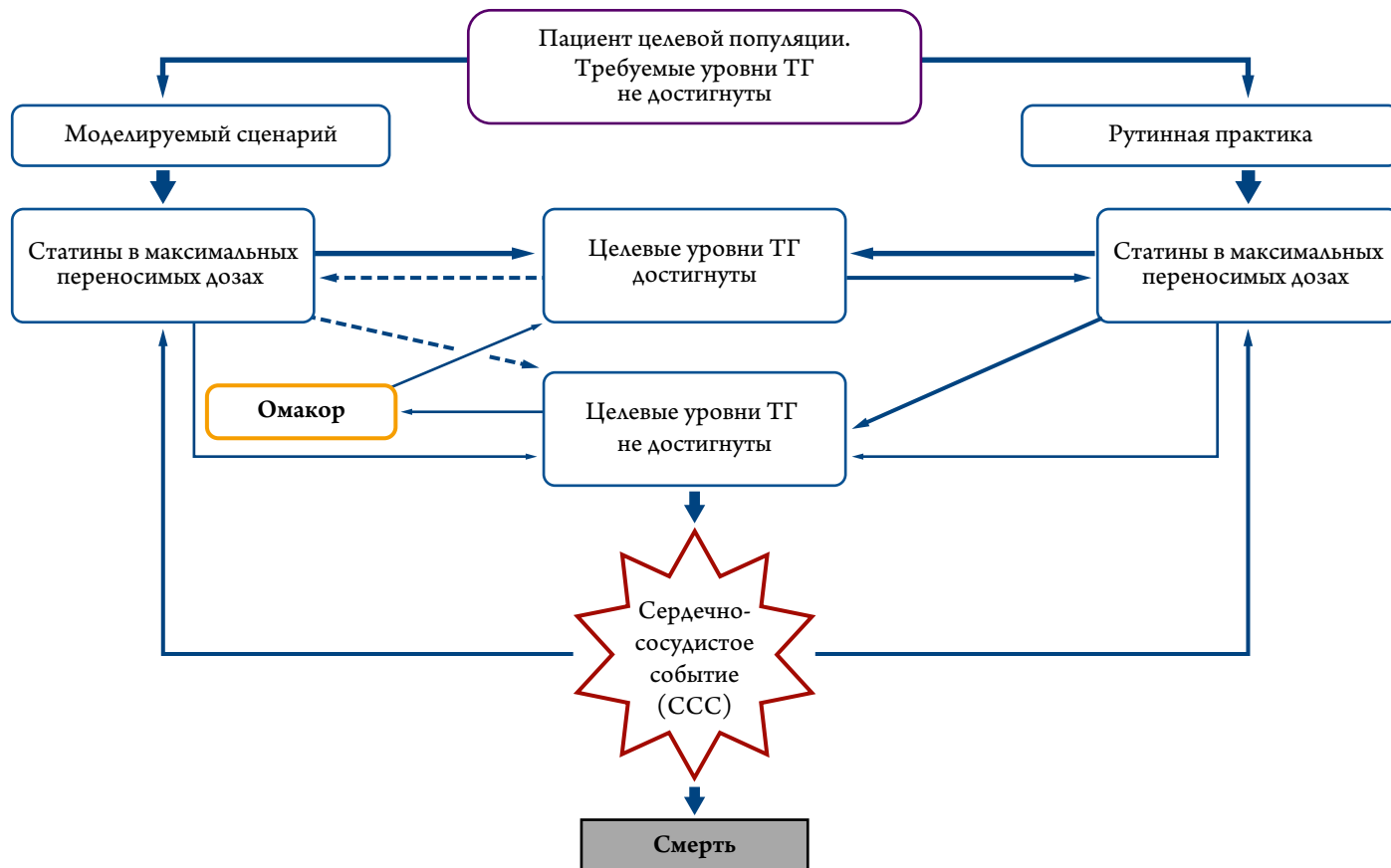
Приведены объединенная оценка относительного риска и 95% доверительного интервала, а также число исследований и общее число участников. РКИ – рандомизированные клинические исследования.

го количества исследований по первичной профилактике ответ на него не получен.

В мета-анализе А.А. Bernasconi и соавт. [14] рассмотрели связанный с этим вопрос: изменяется ли эффективность применения ЭПК/ДГК в зависимости от исходного риска у пациента? Для каждого исхода использовался риск его развития в группе плацебо или отсутствия лечения в качестве показателя популяционного риска. Большинство существующих РКИ проведено в группах высокого риска (с установленными ССЗ, сахарным диабетом или наличием в анамнезе ССО). Выявлено, что ЭПК/ДГК повышают эффективность по сравнению с другими группами риска только у пациентов с повышенным риском развития ИМ и только после корректировки дозы. Тот факт, что эффект от приема ЭПК/ДГК не увеличивается при увеличении исходного риска развития ССО, дает некоторую уверенность в том, что выводы об эффективности могут быть экстраполированы и на пациентов с более низким риском. Однако требуются дальнейшие клинические исследования для окончательного подтверждения этого.

С учетом изложенных фактов представляется актуальной оценка экономических последствий применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 для первичной

**Рисунок 2.** Структура модели



Модель позволяет рассчитать стоимость событий в когорте пациентов с резидуальной ГТГ на основании показателей эффективности сравниваемых стратегий.

Таблица 1. Результаты мета-анализа применения ЭПК/ДГК у пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией

| Число исследований             | Дизайн исследования | Число исходов/пациентов |                      | Эффект           |                                            |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------------|
|                                |                     | ЭПК/ДГК                 | контроль             | ОР (95% ДИ)      | АР (95% ДИ)                                |
| Сердечно-сосудистые осложнения |                     |                         |                      |                  |                                            |
| 39                             | РКИ                 | 7 963/67 746 (11,8%)    | 8 304/67 448 (12,3%) | 0,95 (0,90–1,00) | На 6 исходов меньше на 1000 человек (12–0) |
| Нефатальный ИМ                 |                     |                         |                      |                  |                                            |
| 24                             | РКИ                 | 1 877/66 612 (2,8%)     | 2 115/66 401 (3,2%)  | 0,87 (0,80–0,96) | На 4 исхода меньше на 1000 человек (6–1)   |
| Ишемические осложнения         |                     |                         |                      |                  |                                            |
| 28                             | РКИ                 | 4 224/67 210 (6,3%)     | 4 553/66 906 (6,8%)  | 0,90 (0,84–0,97) | На 7 исходов меньше на 1000 человек (11–2) |
| Фатальный ИМ                   |                     |                         |                      |                  |                                            |
| 14                             | РКИ                 | 272/43 261 (0,6%)       | 363/43 081 (0,8%)    | 0,65 (0,46–0,91) | На 3 исхода меньше на 1000 человек (5–1)   |
| Смерть от ИБС                  |                     |                         |                      |                  |                                            |
| 22                             | РКИ                 | 1 728/63 790 (2,7%)     | 1 870/63 588 (2,9%)  | 0,91 (0,85–0,98) | На 3 исхода меньше на 1000 человек (4–1)   |

ЭПК/ДГК – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; АР – абсолютный риск; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

профилактики тяжелых ССО у пациентов с резидуальной ГТГ, что и явилось целью настоящего исследования.

## Материал и методы

Проведена сравнительная оценка терапии препаратом омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (Омакор) для первичной профилактики ССО у пациентов с резидуальной ГТГ на фоне высокодозной статинотерапии и только высокодозной статинотерапии в фармакоэкономической модели, разработанной в программе Microsoft Office Excel 2016.

Модель позволяет рассчитать стоимость событий в когорте пациентов с резидуальной ГТГ на основании показателей эффективности сравниваемых стратегий (рис. 2).

В качестве источника информации об эффективности использовали данные мета-анализа А.А. Bernasconi и соавт. [14] (табл. 1).

Учитывая, что медиана продолжительности РКИ, включенных в мета-анализ А.А. Bernasconi и соавт. [14], составила 48 мес, и результаты о клинической эффективности представлены за соответствующий период, для расчета годичной вероятности наступления исходов исполь-

зованы указанные следующие формулы с промежуточным расчетом частоты исходов [15]:

$$p = 1 - \exp^{-\lambda t},$$

$$\lambda = -\frac{1}{t} \ln(1-p),$$

где  $p$  – вероятность наступления исхода,  $t$  – время наступления исхода,  $\lambda$  – частота исходов.

Затем была проведена экономическая оценка применения лекарственного препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в системе лекарственного обеспечения Российской Федерации с использованием метода анализа влияния на бюджет (АВБ). В данном анализе расчет был сделан для Москвы на примере имеющихся эпидемиологических данных.

В Российской Федерации о распространенности резидуальной ГТГ можно судить только по результатам отдельных исследований, так как нет официальной регистрации заболеваемости. При расчете популяции пациентов ориентировались на результаты обсервационного перекрестного ретроспективного исследования распространенности ГТГ в России PROMETHEUS [16]. Однако в этом исследовании нет данных о частоте именно резидуальной ГТГ на фоне высокодозной статиноте-

Таблица 2. Число пациентов, нуждающихся в коррекции гипертриглицеридемии, в Москве

| Показатель                                                         | Число пациентов |      | Источник                                           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|------|----------------------------------------------------|
|                                                                    | абс.            | %    |                                                    |
| Популяция 18 лет и старше                                          | 10 470 000      | 100  | Федеральная служба государственной статистики [17] |
| Распространенность дислипидемии                                    | 3 141 000       | 30,0 | [16]                                               |
| Распространенность атерогенной дислипидемии (ТГ 1,7–2,3 ммоль/л)   | 502 560         | 16   | [16]                                               |
| Распространенность атерогенной дислипидемии (ТГ >2,3 ммоль/л)      | 408 330         | 13,0 | [16]                                               |
| Непереносимость фенофибратов у пациентов с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л | 53 083          | 4    | [18]                                               |

ТГ – триглицериды.

рапии. При этом, как показал анализ регистра NHANES 2007–2014 гг. [9], статины оказывают весьма ограниченное влияние на уровень ТГ, что позволило нам в качестве допущения использовать данные исследования PROMETHEUS для расчета целевой популяции пациентов (табл. 2).

Итоговая популяция пациентов согласно клиническим рекомендациям [11] включала пациентов, получающих высокодозную терапию, с уровнем ТГ 1,7–2,3 ммоль/л или пациентов, получающих высокодозную терапию, с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л и непереносимостью фибратов. Согласно расчетам, в Москве популяция пациентов составит 555 643 человека.

АВБ проводили по общепринятой методике в соответствии с методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од [19].

Размер влияния на бюджет рассчитывали по формулам:

$$\text{АВБ (руб.)} = \text{C1} - \text{C0},$$

$$\text{АВБ (\%)} = \text{C1} / (\text{C0} - 1),$$

где АВБ (руб.) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), руб.; АВБ (%) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), %; C0 – суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении; C1 – стоимость терапии при потенциальном увеличении количества пациентов, принимающих препарат омега-3 кислот этиловых эфиров 90.

Горизонт АВБ был принят равным 1 году.

## **Виды учтенных затрат**

### **и источники информации о них**

При проведении исследования учитывали прямые и непрямые медицинские затраты на ССО при резидуальной ГТГ: затраты на лекарственную терапию; затраты на терапию нефатальных (острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ) осложнений резидуальной ГТГ; затраты на реабилитацию пациента после нефатальных осложнений резидуальной ГТГ.

## **Затраты на смертельные исходы**

Для расчета затрат на лекарственную терапию использованы режимы дозирования, рекомендованные в инструкциях к применению препаратов. Поскольку в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов входит только один препарат

для высокодозной статинотерапии – аторвастатин, рассчитывали стоимость годового лечения аторвастатином в дозе 80 мг/сут как медиану стоимости всех зарегистрированных торговых наименований данного МНН. Стоимость аторвастатина определяли по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (ГРЛС, расчет проводили 10 октября 2020 г.). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывали НДС (10%) и предполагаемую торговую оптовую надбавку – ТН (11,84%), по данным ФАС о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные по состоянию на 10.10.2020 г.) [20]. Таким образом, стоимость терапии аторвастатином 80 мг/сут составила 10840,5 руб. в год. Стоимость 1 упаковки препарата Омакор (1000 мг, 28 капсул) предоставлена заказчиком по данным IQVIA на 06.2020 и составила 1642 рубля. Поскольку средняя дозировка ЭПК/ДГК в мета-анализе А.А. Bernasconi и соавт. [14] составила 1221 мг/сут, при этом дозозависимого эффекта не было обнаружено для ОР нефатального и фатального ИМ, а также смертности от ИБС, режим дозирования составлял 1000 мг/сут, что соответствует дозе для первичной профилактики согласно инструкции по применению препарата [21]. В исследовании использовали только данные о стоимости полноразовой терапии с учетом допущения положения о равной частоте отказов от терапии.

## **Расчет прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи**

При плановой и экстренной госпитализации были использованы коэффициенты затратно-мощности (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ) [22], и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС) – 34713,70 руб., или в дневной стационар (ДС) – 20454,40 руб. в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2019 г. № 1610 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 г. и на плановый период 2021 и 2022 гг.» [23].

Для расчета итоговой стоимости госпитализации была использована формула:

$$\text{COI}_{\text{ст}} = \text{CostC}_{\text{Д2}} \cdot \text{КЗ},$$

где COI<sub>ст</sub> – затраты на оказание стационарной помощи; CostC<sub>Д2</sub> – средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию; КЗ – коэффициент затратно-мощности в зависимости от КСГ.

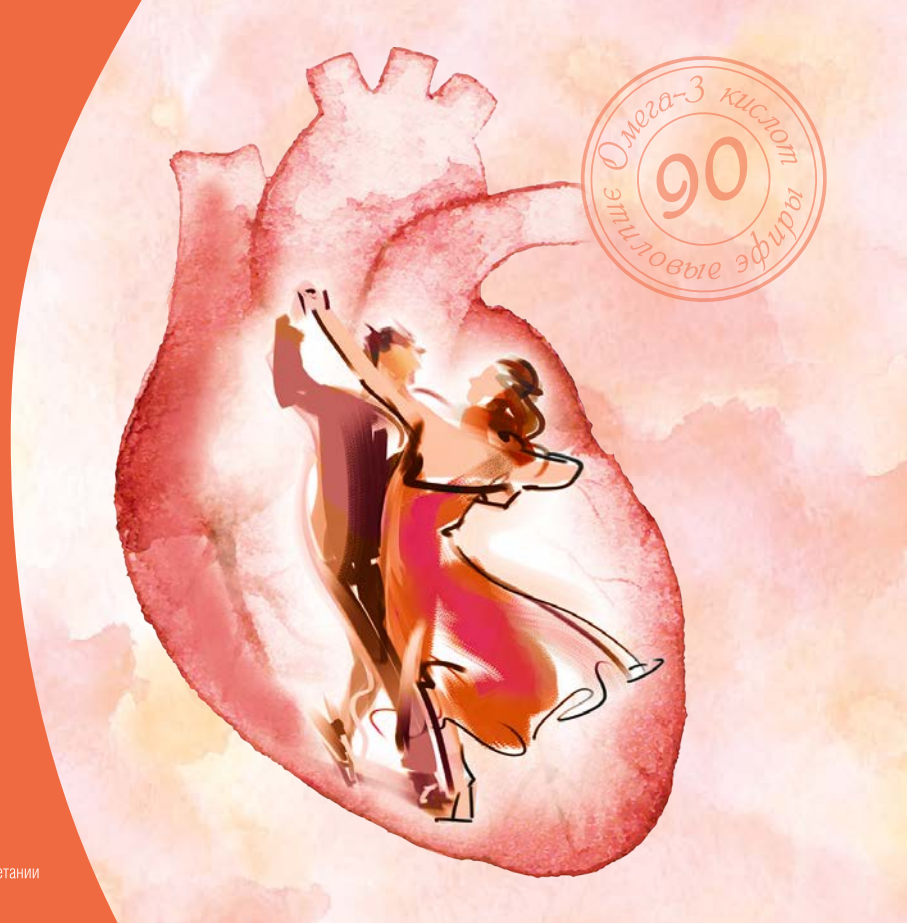
В случае экстренной госпитализации к затратам прибавляли стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи (расходы 2314,00 руб./вызов) [23].



Abbott

- Способствует восстановлению клеток сердца<sup>\*, 1, 2</sup>
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%<sup>\*, 3</sup>
- Хорошо переносится при длительной терапии<sup>\*, 4, 5</sup>

\* 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 МИОКАРДА<sup>\*, 6</sup>

**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 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЗЖК). 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 % ([2–26]  $p = 0,0226$ ) у пациентов после 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 % ([5–32]  $p = 0,0082$ ). 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 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), наблюдается 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 Лабора́ториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

Учитывали также стоимость последующей кардиореабилитации у пациентов после перенесенного ИМ с шунтированием (КСГ № st25.012). В качестве допущения было принято, что данную услугу пациенты получали однократно в течение года после события.

Поскольку средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах ОМС и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП) [24], в соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од [25] использовали поправочные коэффициенты (ПК) – 0,65 для базовой ставки ДС и 0,6 для базовой ставки КС.

Таким образом, расчет средней стоимости законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в системе ОМС, осуществляли по следующей формуле [25]:

$$СКС = НКС \times ПК \times КЗ,$$

где СКС – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; НКС – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС; ПК – поправочный коэффициент, отра-

жающий нижний уровень базовой ставки (средняя стоимость законченного случая лечения в стационарных условиях, включенного в КСГ) от норматива финансовых затрат; КЗКС – коэффициент затратоемкости КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

Управленческий коэффициент и коэффициент дифференциации были признаны равными 1 в связи с их региональной спецификой, что может быть рассмотрено как ограничение исследования.

### Анализ прямых немедицинских затрат

Расходы государства на выплаты пособий по инвалидности проводили на основании числа больных, ставших инвалидами вследствие развития ССО, резидуальной ГТГ, и размера пенсии по инвалидности, которая в 2019 г. составляла для инвалидов I группы – 167850,00 руб./год, II группы – 93245,76 руб./год, III группы – 77721,00 руб./год [26]. Процент пациентов, которым устанавливалась первично группа инвалидности после развития ССО, был получен из источников литературы: в работе принято допущение, что первичная инвалидность развивалась у 22% пациентов после перенесенного ИМ с подъемом ST, при этом инвалидность I группы – у 0 пациентов, II группы – у 31,1%, III группы – у 11,5% [27, 28].

### Расчет не прямых затрат

Были выделены следующие не прямые затраты, обусловленные осложнениями резидуальной ГТГ:

- расчет недополученного ВВП на душу населения вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте;

**Таблица 3. Результаты применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (омакор) в когорте пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией в Москве**

| Показатель                                        | Ишемические осложнения |                      | ИМ            |                     |
|---------------------------------------------------|------------------------|----------------------|---------------|---------------------|
|                                                   | всего                  | из них смерть от ИБС | всего         | из них фатальный ИМ |
| Число исходов за 1 год (аторвастатин), %          | 3,46                   | 1,46                 | 1,61          | 0,40                |
| Число исходов за 1 год (омакор + аторвастатин), % | 3,20                   | 1,36                 | 1,41          | 0,30                |
| Число исходов за 1 год, аторвастатин              | 19224                  | 8116                 | 8963          | 2227                |
| Число исходов за 1 год, омакор + аторвастатин     | 17787                  | 7553                 | 7834          | 1669                |
| <b>Разница, случаи</b>                            | <b>-1437*</b>          | <b>-564*</b>         | <b>-1128*</b> | <b>-558*</b>        |
| Прямые затраты (аторвастатин), руб.               | 917440778              | 80349356867          | 1410068503    | 22047642670         |
| Прямые затраты (омакор + аторвастатин), руб.      | 848864936              | 74769823374          | 1232548301    | 16527422563         |
| Разница, прямые затраты, руб.                     | -68575842              | -5579533493          | -177520202    | -5520220108         |
| Непрямые затраты (аторвастатин), руб.             | 1177306658             |                      | 607928012     |                     |
| Непрямые затраты (омакор + аторвастатин), руб.    | 1087672927             |                      | 541910296     |                     |
| Разница, непрямые затраты, руб.                   | -89633730              |                      | -66017716     |                     |
| Стоимость ЛП (аторвастатин), руб.                 |                        | 6023446857           |               |                     |
| Стоимость ЛП (омакор + аторвастатин), руб.        |                        | 17884200201          |               |                     |
| Разница, стоимость ЛП, руб.                       |                        | 11860753343          |               |                     |

ЛП – лекарственный препарат. \* – количество предотвращенных случаев развития сердечно-сосудистых исходов.

- выплаты заработной платы по временной нетрудоспособности.

Недополученный ВВП вследствие потерь заработка из-за временной нетрудоспособности граждан в трудоспособном возрасте, которые несут государство и общество в целом, как упущенную выгоду в производстве ВВП, рассчитывали исходя из числа дней нетрудоспособности работающих лиц трудоспособного возраста за прошедший год, умноженных на средний ВВП в сутки, равный 2041,28 руб./сут (объем ВВП на душу населения в 2019 г. составлял 745 067,30 руб.) [29].

При расчете выплаты заработной платы по нетрудоспособности величину средней начисленной заработной платы по стране за 2019 г. умножали на число дней временной нетрудоспособности в связи с развитием ССО в соответствии со стандартами медицинской помощи при данном заболевании [30, 31]. Средняя заработная плата в 2019 г. в РФ составляла 46324 руб./мес, или 1235,3 руб./сут [32].

Стоимость смертельного исхода была взята как минимальное значение «стоимости» жизни с точки зрения «полезности» человека для страны и своей семьи по данным Финансового университета при Правительстве РФ за 2018 г. [33].

## Результаты

Применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 оценивалось у 555643 пациентов с резидуальной ГТГ (г. Москва), которым назначался препарат согласно клиническим рекомендациям [11]. Экстраполируя имеющиеся данные об эффективности препарата на расчетную когорту пациентов высокого риска в Москве, достигших целевых уровней ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов, однако сохраняющих резидуальную ГТГ, можно получить число предотвращенных случаев развития ССО (смерть от ИБС, острый ИМ или острый коронарный синдром) при использовании препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 в течение 1 года согласно клиническим рекомендациям (табл. 3).

При анализе результатов комплексного фармакоэкономического исследования применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 у пациентов с резидуальной ГТГ с экономической точки зрения показано отсутствие статистически значимого влияния на расходы бюджета в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, при этом применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 позволяет значительно сократить число ССО (на 10%), что коррелирует с имеющимися данными о вкладе коррекции ГТГ в сокращение риска развития ССО [10] (табл. 4).

**Таблица 4.** Анализ экономической составляющей применения препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (омакор) в когорте пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией в Москве

| Показатель, руб.                                                                                        | Омакор + аторвастатин<br>80 мг | Аторвастатин<br>80 мг | Разница      |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------|------|
|                                                                                                         |                                |                       | абс., руб.   | %    |
| Затраты системы здравоохранения при развитии сердечно-сосудистых исходов при гипертриглицеридемии, руб. | 95008242397                    | 106509743488          | -11501501090 | -11  |
| Прямые затраты, руб.                                                                                    | 93378659174                    | 104724508818          | -11345849644 | -11  |
| Непрямые затраты, руб.                                                                                  | 1629583223                     | 1785234669            | -155651446   | -9   |
| Стоимость терапии, руб.                                                                                 | 17884200201                    | 6023446857            | 11860753343  | 197  |
| Всего, руб.                                                                                             | 112892442598                   | 112533190345          | 359252253    | 0,32 |
| Число ССО                                                                                               | 34844                          | 38530                 | -3686        | -10  |

ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

**Рисунок 3.** Анализ чувствительности, руб.



Incr max – значение экономии при максимальном значении соответствующего параметра;

Incr min – значение экономии при минимальном значении соответствующего параметра (по расчетам авторов).

Результаты анализа чувствительности выявили, что результаты анализа наиболее устойчивы к колебаниям стоимости и эффективности анализируемого препарата (рис. 3).

## Заключение

Результаты комплексного фармакоэкономического исследования позволяют сделать вывод, что применение препарата омега-3 кислот этиловых эфиров 90 (омакор) у пациентов с резидуальной гипертриглицеридемией с экономической точки зрения является более предпочтительной стратегией по сравнению с применением только высокодозной терапии статинами, не оказывает статистически значимого влияния на расходы бюджета

в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (увеличение затрат на 0,32% в сравнении с текущей практикой), при этом позволяя на 10% сократить число тяжелых ишемических сердечно-сосудистых осложнений.

## Финансирование

*Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 15.06.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *The Lancet*. 2010;375(9726):1634–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4
2. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and Nonfasting Lipid Levels: Influence of Normal Food Intake on Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*. 2008;118(20):2047–56. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804146
3. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016;36(11):2220–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307601
4. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82(2):495–506. DOI: 10.1161/01.CIR.82.2.495
5. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nature Genetics*. 2013;45(11):1345–52. DOI: 10.1038/ng.2795
6. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(16):2054–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.030
7. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet*. 2014;384(9943):626–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61177-6
8. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, Granowitz CB, Fazio S. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(2):366–71. DOI: 10.1111/dom.13537
9. Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Voevoda M.I., Drapkina O.M., Kukharchuk V.V., Martynov A.I. et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):44–51. [Russian: Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):44–51]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
10. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019;140(16):1308–17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998
11. Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемия. 2020;1(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
12. Kim CH, Han KA, Yu J, Lee SH, Jeon HK, Kim SH et al. Efficacy and Safety of Adding Omega-3 Fatty Acids in Statin-treated Patients with Residual Hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMACOR in residual hyperTriglyceridemia), a Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(1):83–94. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.11.007
13. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;7(7):CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub3
14. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani RV, Laukkanen JA. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(2):304–13. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034
15. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and Probabilities in Economic Modelling: Transformation, Translation and Appropriate Application. *PharmacoEconomics*. 2007;25(1):3–6. DOI: 10.2165/00019053-200725010-00002
16. Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14(1):115–28. DOI: 10.1186/s12933-015-0268-2
17. Federal State Statistics Service. The number of permanent population of the Russian Federation (01.01.2021). 2021. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Численность постоянного населения РФ (на 01.01.2021). Доступно на: <https://showdata.gks.ru/report/278928/>] [Internet] 2021. Available at: <https://showdata.gks.ru/report/278928/>
18. Franssen R, Vergeer M, Stroes ESG, Kastelein JJP. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(2):89–94. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x
19. Federal State Budgetary Institution 'CEKKMP' of the Ministry of Health of Russian Federation. Methodological recommenda-

- tions for assessing the impact on the budget within the framework of the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens. Approved by order of the Federal State Budgetary Institution 'CEKKMP' of the Ministry of Health of Russian Federation dated December 29, 2018 No. 242-od. Av. at: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf). 2018. [Russian: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России». Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «29» декабря 2018 г. № 242-од. Доступно на: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf)]
20. Federal Antimonopoly Service of the Russian Federation. Maximum amount of wholesale markups and the maximum amount of retail markups to prices for vital and essential medicines established in the constituent entities of the Russian Federation (data as of February 10, 2020). Av. at: <https://fas.gov.ru/documents/686367>. [Russian: ФАС России. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные по состоянию на 10.02.2020 г.). Доступно на: <https://fas.gov.ru/documents/686367>] [Internet] Available at: <https://fas.gov.ru/documents/686367>
21. Register of Medicines of Russia. Instructions for the medical use of the medicinal product for medical use Omakor (Omacor®). Av. at: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_28590.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28590.htm). [Russian: Регистр лекарственных средств России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Омакор (Омакор®). Доступно на: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_28590.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28590.htm)] [Internet] Available at: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_28590.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28590.htm)
22. Ministry of Health of the Russian Federation, Federal Compulsory Medical Insurance Fund. Methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of compulsory medical insurance funds for 2020, (Joint letter dated 12.12.2019 of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 11-7/И/2-11779 and the Federal Compulsory Medical Insurance Fund No. 17033/26-2/и). Av. at: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>. 2019. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2020 г., (Совместное письмо от 12.12.2019 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11-7/И/2-11779 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования №17033/26-2/и) Доступно на: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>]
23. Russian Federation Government. On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2020 and for the Planning Period of 2021 and 2022. Resolution 1610 of 7.12.2019. Av. at: <http://static.government.ru/media/files/KeKsCYhldsEbwaStnPQEqpuBAZMmbobzg.pdf>. 2019. [Russian: Правительство Российской Федерации. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов. Постановление Правительства Российской Федерации №1610 от 7.12.2019. Доступно на: <http://static.government.ru/media/files/KeKsCYhldsEbwaStnPQEqpuBAZMmbobzg.pdf>]
24. About the budget of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022. Federal Law of 02.12.2019 N 382-FZ. Av. at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912020022>. [Russian: О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов. Федеральный закон от 02.12.2019 № 382-ФЗ. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912020022>]
25. Federal State Budgetary Institution 'CEKKMP' of the Ministry of Health of Russian Federation. Methodological recommendations for comparative clinical and economic assessment of the medicinal product. Approved by order of the Federal State Budgetary dated December 29, 2018 No. 242-od. Av. at: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf). 2018. [Russian: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России». Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од. Доступно на: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf)]
26. Pension fund of the Russian Federation. What you need to know about the pension system. [Russian: Пенсионный фонд Российской Федерации. Что нужно знать о пенсионной системе. Доступно на: <https://pfr.gov.ru/grazhdanam/zakon/>] [Internet] Available at: <https://pfr.gov.ru/grazhdanam/zakon/>
27. Morbidity, disability and mortality from cardiovascular pathology in the Russian Federation. Electronic resource. Av. at: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderhanie/Tom%208/VI/Boycov.pdf>. [Russian: Заболеваемость, инвалидность и смертность от сердечно-сосудистой патологии в Российской Федерации. Доступно на: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderhanie/Tom%208/VI/Boycov.pdf>]
28. Kulnizayova A.A. Long-term prognosis and prospects of patients who underwent Q-forming and Q-non-forming myocardial infarction. Av. at: <http://medical-diss.com/medicina/otdalenyy-prognoz-i-perspektivy-bolnyh-perenesshih-q-obrazuyuschiy-i-q-neobrazuyuschiy-infarkt-miokarda>. 2008. [Russian: Кульниязова А.А. Отдаленный прогноз и перспективы больных, перенесших Q-образующий и Q-необразующий инфаркт миокарда. 2008. Доступно на: <http://medical-diss.com/medicina/otdalenyy-prognoz-i-perspektivy-bolnyh-perenesshih-q-obrazuyuschiy-i-q-neobrazuyuschiy-infarkt-miokarda>]
29. Federal State Statistics Service. National accounts. Av. at: <https://rosstat.gov.ru/accounts>. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Национальные счета. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/accounts>] [Internet] Available at: <https://rosstat.gov.ru/accounts>
30. Ministry of Health of the Russian Federation. About the approval of the standard of emergency medical care for acute coronary syndrome without ST segment elevation. Order of Ministry of Health of the Russian Federation of July 5, 2016 N 456n. Av. at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201607190022>. 2016. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 456н. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201607190022>]
31. Ministry of Health of Russian Federation. On approval of the standard of specialized medical care for acute myocardial infarction (with an increase in the ST segment of the electrocardiogram)» (with amendments and additions). Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 1, 2015 N 404an. Av. at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201507230014>. 2015. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы). Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. № 404ан. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201507230014>]
32. Federal State Statistics Service. Average monthly nominal accrued wages of employees in the whole economy of the Russian Federation in 1991-2019 Av. at: [https://rosstat.gov.ru/labor\\_market\\_employment\\_salaries?print=1](https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries?print=1). [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике Российской Федерации в 1991-2019 гг. Доступно на: [https://rosstat.gov.ru/labor\\_market\\_employment\\_salaries?print=1](https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries?print=1)]
33. Financial University under the Government of the Russian Federation. The "cost" of human life in Russia, taking into account moral damage at the beginning of 2018, rose to 46.9 million rubles. Av. at: [http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58\\_Life\\_Value\\_2018.pdf](http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58_Life_Value_2018.pdf). [Russian: Финансовый университет при Правительстве РФ. «Стоимость» человеческой жизни в России с учетом морального ущерба в начале 2018 года поднялась до 46,9 млн. рублей. Доступно на: [http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58\\_Life\\_Value\\_2018.pdf](http://www.fa.ru/org/div/cos/press/Documents/58_Life_Value_2018.pdf)]

Калыбекова А. Т.<sup>1</sup>, Рахмонов С. С.<sup>1</sup>, Лукинов В. Л.<sup>2</sup>, Чернявский А. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт вычислительной математики и математической геофизики» СО РАН, Новосибирск, Россия

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИМПЛАНТАЦИИ ИСКУССТВЕННЫХ ВОДИТЕЛЕЙ РИТМА ПОСЛЕ ЛЕВОПРЕДСЕРДНОЙ ИЛИ БИАТРИАЛЬНОЙ АБЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С АОРТО-КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Сравнить частоту имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) в зависимости от выбранной технологии лечения (биатриальная абляция – БА или левопредсердная абляция – ЛПА) длительно персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) с одномоментным аортокоронарным шунтированием (АКШ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Материал и методы   | В исследование включены 116 пациентов с длительно персистирующей ФП и показаниями к АКШ. Пациенты были рандомизированы на 2 равные группы по 58 человек. В 1-й группе проводили БА в сочетании с АКШ, пациенты 2-й группы подверглись изолированной ЛПА с одновременным выполнением АКШ в условиях искусственного кровообращения. Частоту имплантации постоянного ЭКС оценивали в раннем (до 30 дней) и позднем (до 60 мес) послеоперационном периодах.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Результаты          | Всего за период наблюдения в обеих группах имплантировано 9 ЭКС: 6 в группе БА и 3 в группе ЛПА (отношение шансов – ОШ 0,5; 95% доверительный интервал – ДИ 0,1–2,4; $p=0,490$ ). В раннем послеоперационном периоде имплантация ЭКС была осуществлена 5 пациентам в группе БА и 2 пациентам в группе ЛПА (ОШ 0,4; 95% ДИ 0–2,5; $p=0,438$ ). В отдаленном послеоперационном периоде в группе БА 1 (2%) пациенту на 30-м месяце наблюдения был имплантирован постоянный ЭКС из-за развития синдрома слабости синусового узла (СССУ), в группе ЛПА также 1 (2%) пациенту потребовалась имплантация ЭКС на 54-м месяце наблюдения из-за развития СССУ. Причинами имплантации ЭКС в группе БА были развитие полной атриовентрикулярной (АВ) блокады в 9% случаев (95% ДИ 4–19%), в 2% случаев – дисфункции синусового узла и АВ-узлового ритма (95% ДИ 0–9%). По сравнению с этой группой в группе ЛПА выявлено статистически значимое различие по частоте развития АВ-блокады – 0 случаев ( $p=0,047$ ). Основной причиной имплантации ЭКС в группе ЛПА было развитие дисфункции синусового узла – у 3 (5%) пациентов (95% ДИ 2–14%). |
| Заключение          | Применение биатриальной абляции предсердий при хирургическом лечении длительно персистирующей ФП с одновременной реваскуляризацией миокарда связано с высоким риском развития АВ-блокады, требующей в послеоперационном периоде имплантации постоянного ЭКС. Общая частота имплантаций постоянных ЭКС, вследствие развития дисфункции проводящей системы сердца после сочетанного хирургического лечения длительно персистирующей формы ФП и ИБС, в объеме АКШ и ЛПА или БА не различалась в обеих группах как в раннем, так и в позднем послеоперационных периодах.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ключевые слова      | Фибрилляция предсердий; длительно персистирующая фибрилляция предсердий; электрокардиостимулятор; биатриальная абляция; аортокоронарное шунтирование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Для цитирования     | Kalybekova A.T., Rakhmonov S.S., Lukinov V.L., Chernyavskiy A.M. Comparative characteristics of a pacemaker implantation after biatrial or left atrial ablation of atrial fibrillation in combination with coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease and long-standing persistent atrial fibrillation. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(10):46–52. [Russian: Калыбекова А. Т., Рахмонов С. С., Лукинов В. Л., Чернявский А. М. Сравнительная характеристика имплантации искусственных водителей ритма после левопредсердной или биатриальной абляции предсердий в сочетании с аортокоронарным шунтированием у больных ишемической болезнью сердца и длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий. <i>Кардиология</i> . 2021;61(10):46–52]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Автор для переписки | Калыбекова Айзада Тынычбековна. E-mail: aizadakt@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся предсердная аритмия (2–4% в общей популяции), влияющая на качество жизни пациентов, заболеваемость и смертность [1]. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (включая ишемическую болезнь сердца – ИБС), а также пожилой возраст являются независимыми факторами риска возникновения ФП [1]. Частота выявления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (КА) у пациентов с разными формами ФП составляет примерно 40% [2].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, разработанным в сотрудничестве с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов по ведению пациентов с ФП (2016), следует выполнять сопутствующее хирургическое лечение ФП при проведении операции на КА (класс IIa, уровень доказательств A) [3].

По данным ряда исследований [4, 5], показана эффективность процедуры биатриальной абляции (БА), заключающаяся в сохранении синусового ритма в послеоперационном периоде до 90% случаев. Альтернативой БА и основным методом лечения ФП в настоящее время является операция изоляции устьев легочных вен (ЛВ), отличающаяся в нанесении электрических импульсов в пределах только левого предсердия (ЛП) и простотой выполнения по сравнению с БА. Согласно консенсусу Европейской ассоциации ритма сердца, следует рассмотреть выполнение БА при длительных формах ФП (персистирующей и длительно персистирующей) [6].

В рандомизированном исследовании А.М. Gillinov и соавт. [7] отмечено большее количество постабляционной имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС). Результаты крупных мета-анализов [8, 9] также показали эффективность БА в сравнении с изолированной левопредсердной абляцией (ЛПА), однако частота развития осложнений, заключающаяся в имплантации постоянного ЭКС, была выше в группе БА.

Остается открытым вопрос, какой вид хирургического лечения следует предпочесть у пациентов с длительно персистирующей ФП и показаниями к аортокоронарному шунтированию (АКШ) во избежание развития одного из осложнений – нарушений в проводящей системе сердца, требующих постоянного ЭКС в последующем.

## Цель

Сравнение частоты имплантации постоянного ЭКС в зависимости от выбранной технологии лечения (БА или ЛПА) длительно персистирующей ФП с одномоментным АКШ.

## Материал и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование в период с 2016 г. по 2020 г. на базе Центра хирургии аорты, коронарных и периферических ар-

терий ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. У 116 пациентов с наличием показаний к АКШ и документально подтвержденной по данным электрокардиограммы (ЭКГ) длительно персистирующей ФП (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, продолжительностью более 12 мес при принятии решения о применении стратегии контроля ритма) [1] было выполнено АКШ с сопутствующей абляцией по поводу ФП.

Критериями включения в исследование служили возраст от 18 до 70 лет, ИБС с показаниями к АКШ, длительно персистирующая ФП, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: другие формы ФП; экстренное хирургическое лечение по жизненным показаниям; выраженный спаечный процесс из-за операций, травм грудной клетки в анамнезе; противопоказания к назначению антикоагулянтной терапии; тяжелое заболевание других органов и систем с неблагоприятным ближайшим прогнозом (пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет после операции); ранее имплантированный ЭКС; нарушения в проводящей системе сердца (атриовентрикулярные – АВ-блокады II и III степени, синдром слабости синусового узла – СССУ); противопоказания к назначению антиаритмической терапии.

Информированное согласие на участие в исследовании получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (протокол №52 от 21.11.2018 г.).

В исследование были включены 116 пациентов с проведением блочной рандомизации 1:1 групп с размером блока по 4 пациента с помощью пакета randomizeR версии 1.3 в программе RStudio на языке R [10]. Пациентам 1-й группы (группа БА, n=58) была выполнена БА предсердий в сочетании с АКШ, вторая группа пациентов (группа ЛПА, n=58) подверглась изолированной ЛПА с АКШ. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1), всем пациентам при завершении операции подкожно имплантирован кардиомонитор непрерывного мониторинга ЭКГ – REVEAL LINQ ICM System, позволяющий длительно (до 3 лет) фиксировать нарушения проводящей системы сердца, наличие послеоперационных пауз, возможно, связанных с хирургическим лечением и требующих имплантации ЭКС, а также любые нарушения ритма сердца. Кроме того, всем пациентам проводили 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) и регистрацию ЭКГ в 12 отведениях в дооперационном и послеоперационном периодах.

Оценка количества имплантаций ЭКС производилась в раннем (до 30 дней) и позднем (до 60 мес) послеоперационном периодах (рис. 1).

Таблица 1. Дооперационная клиническая характеристика пациентов

| Показатель                  | Группа БА (n=58) | Группа ЛПА (n=58) | Различие/ОШ        | p      |
|-----------------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------|
| Возраст, годы               | 65 [61; 67,75]   | 62 [58; 66]       | -2 [-4; 0]         | 0,050  |
| Мужской пол                 | 48 (83)          | 49 (84)           | ОШ: 1,1 [0,4; 3,5] | >0,999 |
| Длительность ФП, мес        | 48 [12; 120]     | 36 [13,5; 114]    | 0 [-24; 12]        | 0,759  |
| Длительность ИБС, мес       | 66 [36; 132]     | 60 [24; 180]      | 0 [-24; 24]        | 0,803  |
| ФВ ЛЖ, %                    | 55 [48; 61]      | 58 [47,25; 63,75] | 2 [-2; 6]          | 0,410  |
| Короткая ось ЛП, мм         | 4,85 [4,4; 5,27] | 4,7 [4,4; 5,4]    | 0 [-0,3; 0,2]      | 0,916  |
| Длинная ось ЛП, мм          | 6 [5,7; 6,5]     | 5,9 [5,3; 6,4]    | -0,2 [-0,5; 0,1]   | 0,186  |
| Короткая ось ПП, мм         | 4,5 [4,12; 4,9]  | 4,3 [4,03; 4,8]   | -0,1 [-0,4; 0,1]   | 0,351  |
| Длинная ось ПП, мм          | 5,65 [5,2; 6,2]  | 5,65 [5; 6,18]    | -0,1 [-0,4; 0,2]   | 0,611  |
| Поражение БЦА по данным УЗИ | 7 (12)           | 7 (12)            | ОШ 1 [0,3; 3,5]    | >0,999 |
| ОНМК/ТИА в анамнезе         | 10 (17)          | 3 (5)             | ОШ 0,3 [0; 1,1]    | 0,074  |

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3] или абсолютного числа (%); ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; БА – биатриальная абляция; ЛПА – левопредсердная абляция; ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; БЦА – брахиоцефальные артерии; УЗИ – ультразвуковое исследование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Показаниями к имплантации постоянного ЭКС были определены по данным REVEAL, ХМ ЭКГ, результатов ЭКГ: CCCY – ритм менее 60 уд./мин без адекватной адаптации к физической активности; полная АВ-блокада; узловой ритм менее 60 уд./мин и наличие симптоматической одышки на фоне физических нагрузок; наличие пауз длительностью более 3,5 с.

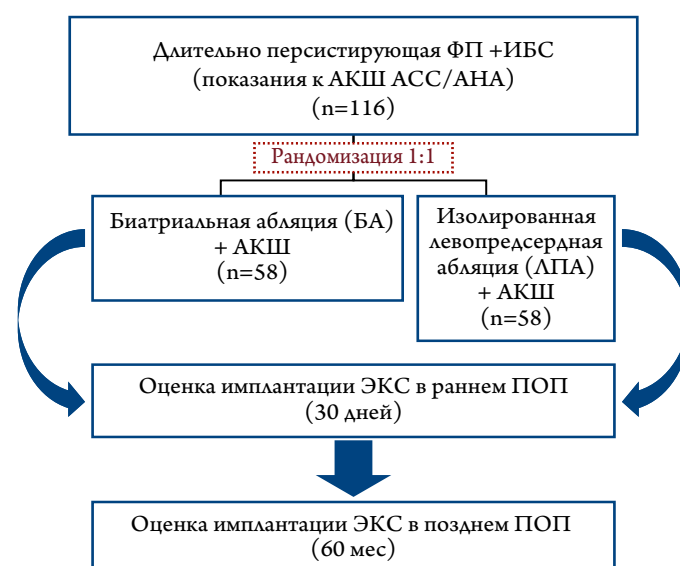
### Техника хирургической абляции предсердий

Хирургический доступ к сердцу выполняли через продольную стернотомию, проводили канюляцию аорты, раздельную канюляцию полых вен (верхняя полая вена канюлируется Г-образной канюлей максимально далеко от правого предсердия, не травмируя ушко). Искусственное кровообращение (ИК) проводили в нормотермическом режиме. Кардиоплегию осуществляли через корень аорты.

Процедуру абляции осуществляли в два основных этапа. Особенностью процедуры на первом этапе являлось выполнение ее на параллельном ИК без кардиоплегии. Выполнение данного этапа возможно без пережатия аорты только при дооперационном исключении тромба в полости ЛП. Сначала диссектором выделяют правые и левые АВ и берут на держалки. При выделении левых АВ диатермокоагулятором рассекают связку Маршала, идущую от левой ветви легочной артерии к левой верхнедолевой АВ. Подтягивая коллектор АВ за держалку, заводят биполярный электрод, после чего держалку удаляют – биполярным электродом аблируют сначала правые АВ единым коллектором, затем левые (создают по 2–3 параллельные абляционные линии на каждом коллекторе) до достижения трансмурального эффекта.

Левопредсердные линии абляции наносили в соответствии со схемой «Сох Maze IV», которая включала круговую изоляцию АВ и нанесение соединительных линий между участками миокардиальной ткани в основании и нижней части задней стенки обеих АВ (box lesion; рис. 2, А, адаптировано по [11]).

Рисунок 1. Дизайн исследования



ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКШ – аортокоронарное шунтирование; БА – биатриальная абляция; ЛПА – левопредсердная абляция; ЭКС – электрокардиостимулятор; ПОП – послеоперационный период; АСС/АНА – показания согласно клиническим рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца.

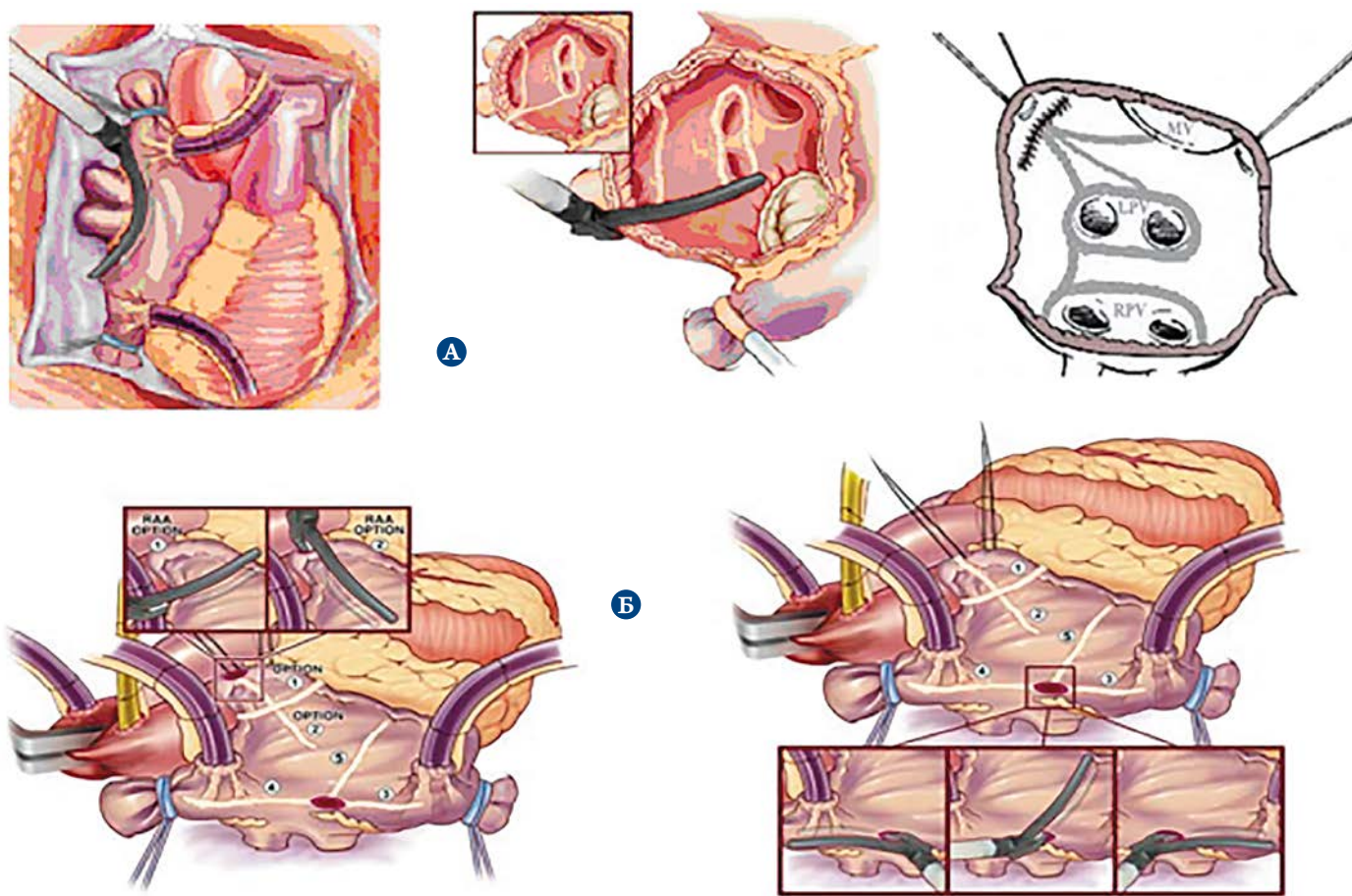
Линии изоляции в правом предсердии включали линии верхней и нижней полой вены, линии к фиброзному кольцу трикуспидального клапана на 12 ч условного циферблата и латеральные линии (см. рис. 2, Б).

Абляционные линии наносили с помощью орошаемого биполярного электрода (CardioBlate).

### Ведение послеоперационного периода

В послеоперационном периоде все пациенты получали антикоагулянтную терапию (варфарин до достижения и поддержания целевых значений международного нормализованного отношения – МНО 2–2,5) или прямые пероральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан, ривароксабан).

Рисунок 2. Схема нанесения абляционных линий при левопредсердной (А) и биатриальной (Б) абляции (адаптировано из [11])



как минимум в течение 8 нед после хирургической абляции (класс IIa, уровень доказательств C).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП [1], рекомендуется длительная терапия пероральными антикоагулянтами у всех пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA2DS2-VASc, несмотря на успешную операцию «Лабиринт» и закрытие ушка ЛП (класс I, уровень доказательств C). Плановые осмотры кардиолога клиники в послеоперационном периоде осуществлялись через 30 дней, 8 нед, 12, 24 и 60 мес. На приеме у кардиолога оценивался риск развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc. В нашем исследовании у 100% пациентов был высокий риск развития ТЭО ввиду наличия сопутствующих заболеваний (хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки в анамнезе и атеросклеротических поражений периферических артерий). Следовательно, у всех пациентов антикоагулянтная терапия продолжалась длительное время, даже после успешной (отсутствие рецидива) хирургической абляции ФП (класс IIa, уровень доказательств C).

Всем пациентам в течение 3 мес после выписки из стационара назначался амиодарон в дозе 200 мг/сут минимум на 3 мес с целью профилактики ятрогенных аритмий. В отсут-

ствии рецидивов ФП антиаритмическая терапия отменялась. Через 3 мес в обеих группах у 46,6% пациентов антиаритмическая терапия была отменена.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе RStudio (версия 1.3.959 – © 2009–2020 RStudio, Inc., США, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 4.0.2, URL <https://www.R-project.org/>). Сравнение непрерывных показателей проводилось с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Для выявления клинически значимых различий строили оценку сдвига распределений между группами. Описание всех непрерывных характеристик представлено в виде медианы и межквартильного интервала – Me [Q1; Q3]. Сравнение осложнений имплантации ЭКС между группами в одной временной точке (в конце периода наблюдений) проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Сравнение динамики осложнений имплантации ЭКС между группами на интервале 60 мес выполняли путем построения кривых выживаемости (отсутствие необходимости имплантации ЭКС) Каплана–Мейера с 95% доверительными интервалами (ДИ), сравнением кривых с помощью логрангового теста и оценкой отношения рисков (ОР) с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Сравнение показателей ЭКС между группами БА и ЛПА

| Показатель      | Группа БА<br>n=58, n (%) | Группа ЛПА<br>n=58, n (%) | Точный двусторонний критерий Фишера |        |
|-----------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------|--------|
|                 |                          |                           | ОШ (95% ДИ)                         | p      |
| Ранний ЭКС      | 5 (9)                    | 2 (3)                     | 0,4 (0–2,5)                         | 0,438  |
| Поздний ЭКС     | 1 (2)                    | 1 (2)                     | 1 (0–79,8)                          | >0,999 |
| ЭКС             | 6 (10)                   | 3 (5)                     | 0,5 (0,1–2,4)                       | 0,490  |
| Дисфункция СУ   | 1 (2)                    | 3 (5)                     | 3,1 (0,2–165,9)                     | 0,618  |
| АВ-блокада      | 5 (9)                    | 0                         | 0 (0–0,78)                          | 0,047  |
| АВ-узловой ритм | 1 (2)                    | 2 (3)                     | 2 (0,1–122,1)                       | >0,999 |

ЭКС – электрокардиостимулятор; БА – биатриальная абляция; ЛПА – левопредсердная абляция; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СУ – синусовый узел; АВ – атриовентрикулярный.

## Результаты

Средняя продолжительность отдаленного наблюдения пациентов составила 45 [32,75; 74,75] мес в группе ЛПА и 47 [30,75; 70,75] мес в группе БА ( $p<0,001$ ). Возраст пациентов на момент операции составлял 65 [61; 67,75] лет в группе БА и 62 [58; 66] года в группе ЛПА ( $p=0,050$ ). Из них на долю мужского пола в группе БА приходилось 83%, а в группе ЛПА 84% ( $p=0,999$ ) (табл. 1).

У 2 пациентов (1 в группе БА и 1 в группе ЛПА), которым были имплантированы эпикардиальные электроды для временной стимуляции предсердий по причине развития ритма АВ-соединения, к моменту выписки из стационара произошло восстановление синусового ритма.

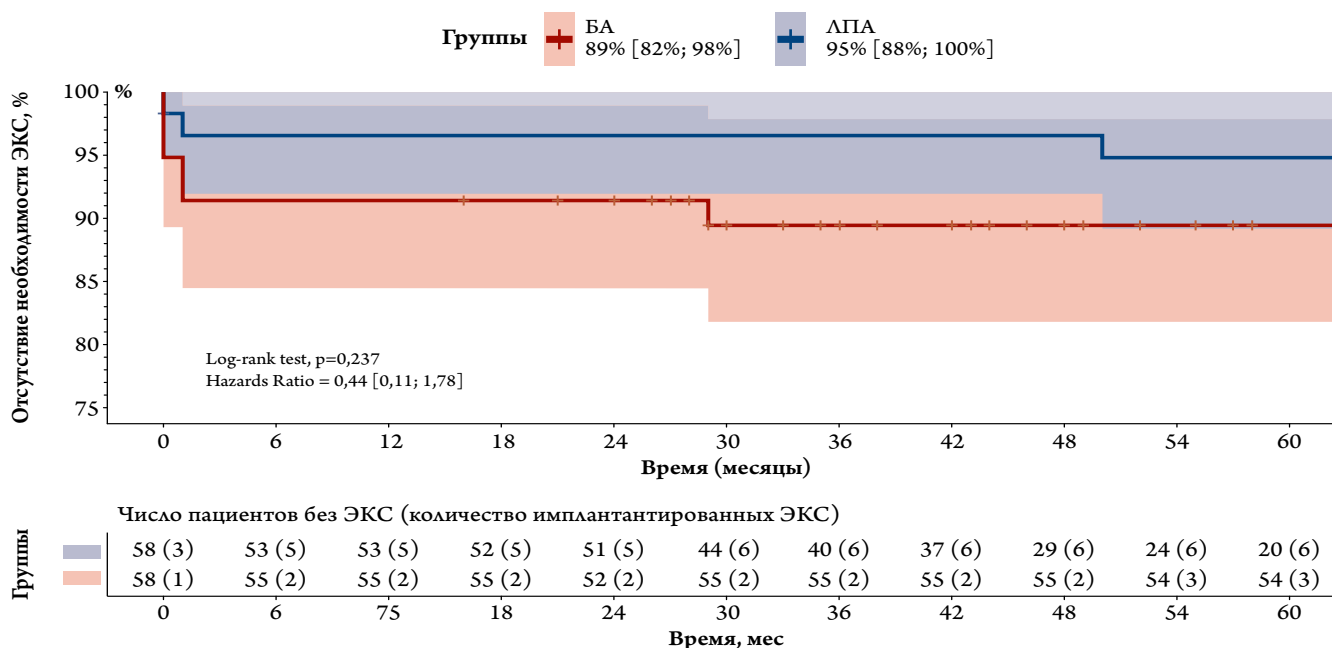
Всего за период наблюдения в обеих группах пациентов были имплантированы 9 ЭКС: 6 в группе БА и 3 в группе ЛПА (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,1–2,4;  $p=0,490$ ) (табл. 2). В раннем послеоперационном периоде чаще были имплантированы ЭКС в группе БА – 5 против 2 в группе ЛПА (ОШ 0,4;

95% ДИ 0–2,5;  $p=0,438$ ). Лишь по 1 (2%) пациенту в каждой группе потребовался ЭКС в отдаленном послеоперационном периоде. Так, в группе БА на 30-м месяце наблюдения из-за развития СССУ 1 (2%) пациенту был имплантирован постоянный ЭКС, в группе ЛПА также 1 (2%) пациенту потребовалась имплантация ЭКС на 54-м месяце наблюдения из-за развития СССУ.

Причинами имплантации ЭКС в группе БА в нашем исследовании являлись развитие полной АВ-блокады в 9% случаев (95% ДИ 4–19%), в 2% случаев – развитие дисфункции синусового узла и АВ-узловое ритма (95% ДИ 0–9%). По сравнению с этой группой в группе ЛПА было выявлено статистически значимое различие по частоте развития АВ-блокады (0;  $p=0,047$ ). Основной причиной имплантации ЭКС в группе ЛПА было развитие дисфункции синусового узла – у 3 (5%) пациентов (95% ДИ 2–14%).

На представленном графике Каплана–Мейера (рис. 3) за период наблюдения 60 мес в группах БА и ЛПА не было

Рисунок 3. Кривая Каплана–Мейера: отсутствие необходимости имплантации ЭКС у пациентов, перенесших хирургическую абляцию предсердий длительно персистирующей формы ФП в сочетании с АКШ, в период наблюдения до 60 мес



БА – биатриальная абляция; ЛПА – левопредсердная абляция; log-rank test – логарифмический ранговый критерий, используемый для сравнения двух кривых выживаемости; Hazard ratio – оценка отношения рисков в модели пропорциональных рисков Кокса.

статистически значимых различий по имплантации постоянного ЭКС ( $p=0,237$ ) как в раннем, так и в позднем послеоперационных периодах (оценка отношения рисков моделью пропорциональных рисков Кокса 0,44; 95% ДИ 0,11–1,78).

## Обсуждение

Данные литературы свидетельствуют о более высокой частоте имплантации ЭКС в послеоперационном периоде, в том числе при сопутствующем хирургическом лечении ФП, при схеме БА абляции по сравнению с изолированной ЛПА ввиду нанесения воздействий на правое предсердие и последующее развитие нарушений в проводящей системе сердца [12, 13].

В статье А. М. Чернявского и соавт. [14], в которой сравнивалась эффективность различных способов абляции предсердий длительно персистирующей ФП во время операции АКШ, не выявлено достоверных различий по частоте имплантации ЭКС между группами пациентов, подвергнутых изоляции АВ, абляции ганглионарных сплетений или модифицированной процедуры Mini-Maze ( $p=0,72$ ).

Согласно данным Т. Takasaki и соавт., криоабляция по схеме «Лабиринт» оказалась достаточно эффективной в устранении постоянной ФП с сопутствующей операцией на митральном и трехстворчатом клапанах по сравнению с изолированной абляцией АВ. В послеоперационном периоде в группе изоляции АВ 1 (2,5%) пациенту из 40 был имплантирован постоянный ЭКС, а в группе «Лабиринта» вследствие развития брадикардии ( $<50$  уд/мин) также ЭКС имплантирован 1 (2,9%) из 35 пациентов [15].

В исследовании J. Wang и соавт. [16] послеоперационная имплантация постоянного ЭКС в группе БА была значительно выше. Только 2 (1,4%) пациентам в группе БА потребовался ЭКС и одному пациенту в группе изоляции АВ ( $p=0,25$ ).

В исследовании S. Pecha и соавт. [17] при сочетанной хирургической абляции ФП в сочетании с шунтированием КА (у 24 пациентов), с заменой аортального клапана (у 20), с заменой митрального клапана (у 22), с комбинированным АКШ и клапанными операциями (у 43), другими хирургическими процедурами (у 15), частота послеоперационной имплантации ЭКС составила 10,1%.

В исследовании J. Gualis и соавт. [18] при сравнительной характеристике биатриальной и изолированной левопредсердной криоабляции показатели послеоперационной имплантации постоянного ЭКС в обеих группах статистически значимо не различались: 4 (5,9%) пациента в группе БА и 10 (15,9%) в группе ЛПА.

Согласно данным крупного метаанализа [19], в 8 (28,6%) исследованиях сообщалось о причинах имплантации постоянного ЭКС, наиболее частыми из которых являлись дисфункция АВ-узла (54,1%) и синоатриального узла (45,9%). Изучая причины имплантации ЭКС, авторы обнаружили,

что риск развития дисфункции синоатриального узла в группе БА был в 3 раза выше (4,9% против 1,7% соответственно), чем в группе ЛПА (ОШ 3,01; 95% ДИ 1,49–6,07;  $p=0,002$ ). Кроме того, в группе БА статистически значимо был выше риск развития дисфункции АВ-узла ( $p=0,09$ ).

В исследовании J. M. Stulak и соавт. [20] сравнивались разные методики коррекции пароксизмальной и персистирующей ФП, среди которых превалировала биатриальная (68%), изолированная ЛПА (9%), изолированная абляция АВ (23%). В итоге по сравнению с другими группами в группе БА также было большее количество ранних имплантаций ЭКС ( $p=0,003$ ). Результаты этого исследования неоднозначны, так как группа БА изначально превалировала над остальными по числу больных, включенных в исследование.

Ранее проведенное исследование в нашей клинике [21], изучавшее методы лечения персистирующей и длительно персистирующей ФП с сопутствующей хирургией митрального клапана, показало эффективность и безопасность БА. Однако в ретроспективном сравнительном анализе [22] БА схема фрагментации в сравнении с ЛПА была ассоциирована с более высокой частотой имплантации ЭКС (17,3% против 3,8% соответственно;  $p<0,001$ ) ввиду частого развития дисфункции синусового узла. Следует отметить, что значимых различий между группами по частоте развития нарушений предсердно-желудочковой проводимости не выявлено (7,0% против 3,2% соответственно;  $p=0,211$ ).

За последние 5 лет несколько исследований не выявили различий по частоте послеоперационной имплантации постоянного ЭКС между группами после фрагментации на одном или двух предсердиях. А. Churyla и соавт. [23] показали, что разница по частоте имплантации ЭКС у пациентов с дисфункцией АВ-узла отсутствует (12% против 12% соответственно;  $p=0,57$ ). В своем исследовании А. М. Gillinov и соавт. [7] продемонстрировали статистически незначимые различия между двумя группами (ЛПА и БА) по частоте имплантации ЭКС (14,9% против 24,2% соответственно;  $p=0,22$ ). В нашем исследовании эффективность БА оказалась выше, чем при изолированной ЛПА, однако частота имплантации постоянного ЭКС была выше в этой же группе (БА).

Таким образом, схема БА предсердий улучшает результаты по восстановлению синусового ритма, однако отмечается более высокая частота имплантации ЭКС по причине развития нарушений в проводящей системе сердца.

## Заключение

Применение БА в хирургическом лечении длительно персистирующей ФП при одновременной реваскуляризации миокарда связано с более высокой частотой развития полной атриовентрикулярной блокады с последующей имплантацией ЭКС по сравнению с изолированной лево-

предсердной аблацией. Общая частота имплантаций постоянных ЭКС, вследствие развития дисфункции проводящей системы сердца после сочетанного хирургического лечения длительно персистирующей формы ФП и ИБС, в объеме АКШ и ЛПА или БА не различалась в обеих груп-

пах как в раннем, так и в позднем послеоперационных периодах.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 13.01.2021

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Nucifora G, Schuijff JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2011;27(6):777–85. DOI: 10.1007/s10554-010-9725-x
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL et al. The Cox-Maze Procedure for Lone Atrial Fibrillation: A Single-Center Experience Over 2 Decades. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(1):8–14. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.963819
- Damiano RJ, Schwartz FH, Bailey MS, Maniar HS, Munfakh NA, Moon MR et al. The Cox maze IV procedure: Predictors of late recurrence. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141(1):113–21. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.067
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, End-points, and Research Trial Design. *Europace*. 2012;14(4):528–606. DOI: 10.1093/europace/eus027
- Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ, Moskowitz AJ, Voisine P et al. Surgical Ablation of Atrial Fibrillation during Mitral-Valve Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1399–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1500528
- Phan K, Xie A, Tsai Y-C, Kumar N, La Meir M, Yan TD. Biatrtrial ablation vs. left atrial concomitant surgical ablation for treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2015;17(1):38–47. DOI: 10.1093/europace/euu220
- Zheng S, Zhang H, Li Y, Han J, Jia Y, Meng X. Comparison of Left Atrial and Biatrtrial Maze Procedure in the Treatment of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Clinical Studies. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2015;64(08):661–71. DOI: 10.1055/s-0035-1554941
- Uschner D, Schindler D, Hilgers R-D, Heussen N. RandomizeR: An R Package for the Assessment and Implementation of Randomization in Clinical Trials. *Journal of Statistical Software*. 2018;85(8):1–22. DOI: 10.18637/jss.v085.i08
- Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Gillinov AM, Bakaeen FG, Edgerton JR et al. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017;103(1):329–41. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.076
- Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, Schuessler RB, Boineau JP, Sundt TM et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;126(6):1822–7. DOI: 10.1016/S0022-5223(03)01287-X
- Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS, Ishii Y, Boineau JP, Gleva MJ et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: Predictors of late recurrence. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005;129(1):104–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.042
- Chernyavsky A.M., Pak I.A., Kareva Yu.E., Rakhmonov S.S., Pokushalov E.A., Romanov A.B. Efficiency of various methods of ablation of long-term persistent atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015;19(4):54–62. [Russian: Чернявский А.М., Пак И.А., Карева Ю.Е., Рахмонов С.С., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Эффективность различных способов аблации длительно персистирующей фибрилляции предсердий во время операции коронарного шунтирования. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(4):54–62]
- Takasaki T, Sueda T, Imai K, Orihashi K, Takahashi S, Kurosaki T et al. Mid-term results of the box pulmonary vein isolation and the cryo-maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;60(2):82–9. DOI: 10.1007/s11748-011-0827-8
- Wang J, Meng X, Li H, Cui Y, Han J, Xu C. Prospective randomized comparison of left atrial and biatrial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2009;35(1):116–22. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.09.014
- Pecha S, Schäfer T, Subbotina I, Ahmadzade T, Reichenspurner H, Wagner FM. Rhythm outcome predictors after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation: A 9-year, single-center experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(2):428–33. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.074
- Gualis J, Castaño M, Martínez-Comendador JM, Marcos JM, Martín C, Estévez-Loureiro R et al. Biatrtrial vs. isolated left atrial cryoablation for the treatment of long-lasting permanent atrial fibrillation. Midterm recurrence rate. *Archivos de Cardiología de México*. 2016;86(2):123–9. DOI: 10.1016/j.acmx.2015.09.005
- Cappabianca G, Ferrarese S, Tutino C, Corazzari C, Matteucci M, Mantovani V et al. Safety and efficacy of biatrial vs left atrial surgical ablation during concomitant cardiac surgery: A meta-analysis of clinical studies with a focus on the causes of pacemaker implantation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019;30(10):2150–63. DOI: 10.1111/jce.14117
- Stulak JM, Suri RM, Burkhart HM, Daly RC, Dearani JA, Greason KL et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: Are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;147(5):1478–87. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.084
- Bogachev-Prokophiev AV, Afanasyev AV, Pivkin AN, Ovcharov MA, Zheleznev SI, Sharifulin RM et al. A left atrial versus a biatrial lesion set for persistent atrial fibrillation ablation during open heart surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;54(4):738–44. DOI: 10.1093/ejcts/eyz126
- Bogachev-Prokofiev A.V., Emeshkin M.I., Afanas'ev A.V., Pivkin A.N., Sharifulin R.M., Zheleznev S.I. et al. Comparative analysis of the requirement for pacemaker implantation in the left atrial and biatrial concomitant ablation in patients with valvular heart disease. *Annals of Arrhythmology*. 2018;15(1):24–33. [Russian: Богачев-Прокофьев А.В., Емешкин М.И., Афанасьев А.В., Пивкин А.Н., Шарифулин Р.М., Железнев С.И. и др. Сравнительный анализ потребности в имплантации кардиостимулятора при левопредсердной и биатриальной конкомитантной аблации у пациентов с клапанными пороками. *Анналы аритмологии*. 2018;15(1):24–33]. DOI: 10.15275/annaritm.2018.1.3
- Churyla A, Idriss A, Andrei A-C, Kruse J, Malaisrie SC, Passman R et al. Biatrial or Left Atrial Lesion Set for Ablation During Mitral Surgery: Risks and Benefits. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017;103(6):1858–65. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.017

Ganchimeg Ulziisaikhan<sup>1</sup>, Mungun-Ulzii Khurelbaatar<sup>1</sup>, Chingerel Khorloo<sup>2</sup>, Naranchimeg Sodovsuren<sup>2</sup>, Altaisaikhan Khasag<sup>2</sup>, Tsolmon Unurjargal<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National cardiovascular center of Mongolia, the Third state central hospital, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>2</sup> Mongolian national university of medical sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

## ASSESSMENT OF GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN AND PLASMA NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Objective</i>            | The purpose of this study was to investigate the association between global longitudinal strain (GLS) and plasma NT-proBNP for predicting left ventricular (LV) performance in asymptomatic patients after acute myocardial infarction (AMI).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Material and methods</i> | We prospectively included patients with diagnosis of AMI without clinical signs and symptoms of heart failure (HF) and followed these patients for 6 mos. Baseline echocardiography was performed at admission, and follow-up echocardiography was performed after 6 mos. A normal GLS was defined as having an absolute value of $\geq 16\%$ . According to the baseline GLS, participants were divided into two groups and compared. In all participants, blood samples of plasma NT-proBNP were obtained at admission, before discharge, and 6 mo after discharge.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Results</i>              | The study population was consisted of 98 participants, of which 80 (81.6%) were males, and the mean age was $56.0 \pm 9.3$ years. Baseline echocardiography showed that most of the participants (60, 61.2%) had abnormal GLS $< 16\%$ , whereas 38 (38.8%) participants had normal or borderline GLS $\geq 16\%$ . Compared with the normal GLS group, participants with abnormal GLS had higher GRACE score, higher troponin I concentration, lower systolic blood pressure, lower mean LV ejection fraction, and decreased LV diastolic function. At 6-mo follow-up, only LV systolic function remained significantly different between the two groups. Compared to baseline, there was a significant improvement of GLS in the abnormal GLS group at 6-mo follow-up ( $p=0.04$ ). Prevalence of complications after AMI was significantly higher in this group. There were significant differences between baseline and discharge NT-proBNP concentrations between the two groups ( $p<0.05$ ). In the abnormal GLS group, there were significant correlations between baseline and discharge NT-proBNP concentrations with baseline LV systolic function. Discharge NT-proBNP concentration also correlated significantly with 6-mo follow-up GLS. For determining the effect of baseline GLS abnormality, the areas under the ROC curve for baseline and discharge NT-proBNP concentrations were 0.73 (95% CI 0.60–0.85, $p=0.001$ ) and 0.77 (95% CI 0.66–0.87, $p<0.001$ ), respectively. Regarding early prediction of follow-up GLS abnormality, the area under the ROC curve for discharge NT-proBNP concentration was significantly higher 0.70 (95% CI 0.55–0.84, $p=0.016$ ). The optimum cut-off value of discharge NT-pro-BNP was 688.5 pg/ml, with 72.4% sensitivity and 65.4% specificity to predict 6-mon GLS abnormality following acute myocardial infarction. |
| <i>Conclusion</i>           | The main finding of this study is that impaired LV GLS is associated with elevated plasma concentrations of NT-proBNP in post-AMI patients. Pre-discharge NT-proBNP concentration combined with impaired initial GLS could predict worsening LV systolic function over time in asymptomatic post-AMI patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Keywords</i>             | Myocardial infarction; natriuretic peptide; echocardiography; left ventricular dysfunction                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>For citation</i>         | Ganchimeg Ulziisaikhan, Mungun-Ulzii Khurelbaatar, Chingerel Khorloo, Naranchimeg Sodovsuren, Altaisaikhan Khasag, Tsolmon Unurjargal. Assessment of global longitudinal strain and plasma natriuretic peptide in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. Kardiologiia. 2021;61(10):53–60. [Russian: Ганчимег Улзийсайхан, Мунгун-Улзии Хурелбаатар, Чингерел Хорлоо, Наранчимег Содовсурэн, Алтайсайхан Хасаг, Цолмон Унуржаргал. Оценка общей продольной деформации и плазменного уровня натрийуретического пептида у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка. Кардиология. 2021;61(10):53–60]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Corresponding author</i> | Ganchimeg Ulziisaikhan. E-mail: ganchimeg@telemedicine.mn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### Introduction

In Mongolia, the incidence of cardiovascular disease, which is the first leading cause of mortality and the third leading cause of morbidity, has doubled over the last 20 yrs [1]. Among cardiovascular diseases, ischemic heart disease is the most

prevalent [2]. Left ventricular (LV) systolic dysfunction is a frequent and severe complication of ischemic heart disease. It is particularly associated with myocardial infarction (MI), which increases the risk of sudden death and heart failure (HF) [3]. Asymptomatic LV systolic dysfunction (ALVSD)

is defined as depressed LV systolic function in the absence of signs and symptoms of clinical heart failure [4]. SAVE and TRACE trial results show that 40–58% of post-MI patients developed ALVSD. Post-infarction ALVSD is also associated with a higher risk of adverse events, including progressive HF and mortality [5, 6]. Thus, early recognition of ALVSD in such patients could reduce adverse clinical outcome.

Currently, in patients with acute MI (AMI), routine echocardiography is advised, and LV ejection fraction (LVEF) is a key parameter for assessing LV systolic function. In fact, recent studies have shown that imaging of global longitudinal strain (GLS) is more sensitive to ischemia and wall tension, and is able to detect irregular contraction patterns even with normal LVEF [7, 8]. Longitudinally directed, subendocardial fibers of LV myocardium are more susceptible to ischemia. Thus, subendocardial dysfunction in early ischemia would be expected to affect longitudinal directed fibers and result in further reduction in longitudinal strain [9]. Furthermore, data suggest that GLS is able to diagnose subclinical LV dysfunction [10] and to predict the prognosis of post-MI mortality independently of LVEF [11].

Natriuretic peptides (NPs) are secreted by cardiomyocytes as a result of pressure or volume overload. Although several forms of NPs have been identified, N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) is routinely used for diagnosis of HF, and it plays an important role in predicting outcomes and in monitoring therapeutic effectiveness. The mechanism of increasing NT-proBNP in post-MI patients with asymptomatic LV dysfunction remains unclear. Myocardial ischemia is a powerful stimulus, and, independently of changes in LVEF, it was demonstrated to induce release of NT-proBNP [12]. Previous studies described that a high concentration of NT-proBNP is associated with poor prognosis after acute coronary syndrome [13]. Recently, there has been increased interest in using plasma NT-proBNP to distinguish clinically asymptomatic patients at risk of future cardiac events.

Several studies have examined relationships between GLS and NPs, but they have mainly assessed chronic HF and cardiotoxicity. However, the link between myocardial global longitudinal deformation and neuro-hormonal activation in patients with asymptomatic LV dysfunction after AMI is poorly understood. Therefore, the aim of this study was to investigate the association between GLS and plasma NT-proBNP for predicting LV performance in asymptomatic patients post AMI.

## Material and methods

### Study design and patient population

We prospectively included 100 patients with diagnosis of AMI without HF. Clinical signs and symptoms and followed

for 6 mos. Two participants were excluded due to incidence of acute HF during hospitalization. Thus, the study analysis was based on 98 patients. All the patients were admitted to the Coronary Care Unit of the National Cardiovascular Center at The Third State Central Hospital of Mongolia. AMI was diagnosed if a patient had acute myocardial ischemia related symptoms, dynamic electrocardiographic changes, i.e., ST-segment changes or newly discovered pathological Q wave, increased cardiac troponin, and imaging evidence of newly discovered loss of viable myocardium or regional wall motion abnormalities associated with ischemic etiology [14]. Exclusion criteria were patients with previous diagnosis and clinical symptoms of HF, age >75 years, confirmed atrial fibrillation, valvular heart disease, congenital heart disease, cardiomyopathy, kidney dysfunction, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, liver cirrhosis, or anemia, since these conditions are associated with increased NT-proBNP [15].

The study was approved by the Ethics Committee of the Mongolian National University of Medical Sciences and by the Biomedical Ethics Committee of Ministry of Health of Mongolia. All participants provided written informed consent.

Demographic variables, signs and symptoms, initial hemodynamic findings (heart rate and blood pressure), cardiac risk factors, co-morbidities, past medical history and the findings of initial investigations such as blood test results, ECG data were collected from inpatient records. HF related signs and symptoms were re-obtained prior to discharge. All participants underwent immediate primary percutaneous coronary intervention (PCI). Findings in relation to coronary angiography, including the culprit lesion, number of diseased vessels, and post PCI final TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) flow grade were also obtained. Medical treatment data were collected before discharge and during follow-up visits

### NT-proBNP assay

Blood samples for NT-proBNP were obtained from all participants at admission. These samples are designated as “baseline samples.” Samples obtained before discharge and within 3–5 days after admission are designated as “discharge samples”, and samples obtained 6 mos after discharge are designated as “6-mo samples”. Blood samples were collected into tubes containing EDTA. The blood samples were stored at 4°C and centrifuged within 24 hrs. The resulting plasma was immediately frozen and stored at -80°C. NT-proBNP was measured with an immunoassay analyzer (FIA8000, Gete Bio Medical Inc, China).

### Echocardiography

Echocardiographic images were obtained with a Philips iE33 Ultrasound system. Baseline echocardiography was

performed at admission, and follow-up echocardiography was performed after 6 mos. The biplane Simpson's method was used for assessing LVEF. Two-dimensional speckle tracking measurements of GLS were performed in the two, three, and four chamber apical views. At end systole, the endocardial border was automatically traced and identified as a region of interest (ROI). The investigator visually assessed the detected ROI and, if necessary, manually adjusted the ROI to ensure that the speckles were tracked correctly. If the tracking covered the entire cardiac wall from the endocardium, it was considered adequate. A normal GLS was considered to be an absolute value of  $\geq 16\%$  [16]. All echocardiographic analysis were performed by a single, experienced operator.

### Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences SPSS version 21.0. All continuous variables were tested for normality. Normally distributed data are presented as mean $\pm$ standard deviation, and non-normally distributed data are presented as median (first quartile, third quartile). According to the baseline GLS, patients were divided into two groups. Baseline and 6 mos clinical characteristics were compared between the two groups using an independent t test or a Mann-Whitney U test for continuous variables and a chi-square test or a Fisher's exact test for categorical variables. Baseline and follow-up values were compared within groups using a paired t test or a Wilcoxon test for continuous variables. Correlations between

**Table 1.** Baseline clinical characteristics for the AMI participants stratified according to GLS

| Characteristic                        | All patients (n=98)          | Patients according to baseline GLS |                               | p value            |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                       |                              | Less than 16% (n=60)               | Greater than 16% (n=38)       |                    |
| Age, yrs                              | 56.0±9.3                     | 56.6±8.8                           | 55.0±10.0                     | 0.405              |
| Sex, men                              | 80 (81.6%)                   | 47 (78.3%)                         | 33 (86.8%)                    | 0.289              |
| BMI, kg/ m²                           | 27.74±4.53                   | 27.23±4.50                         | 28.54±4.52                    | 0.177              |
| GRACE score                           | 101.92±17.14                 | 106.44±16.27                       | 95.26±16.40                   | 0.003*             |
| Time from onset to hospital admission |                              |                                    |                               |                    |
| Less than 12 hr                       | 43 (43.9%)                   | 25 (41.6%)                         | 18 (47.4%)                    | 0.612              |
| Greater than 12 hr                    | 55 (56.1%)                   | 35 (58.4%)                         | 20 (52.6%)                    |                    |
| Co-morbidities and risk factors       |                              |                                    |                               |                    |
| Smoking                               | 69 (70.4%)                   | 39 (65%)                           | 30 (78.9%)                    | 0.105              |
| HTN                                   | 49 (50%)                     | 29 (48.3%)                         | 20 (52.6%)                    | 0.492              |
| DM                                    | 18 (18.3%)                   | 13 (21.7%)                         | 5 (13.2%)                     | 0.405              |
| Family history                        | 21 (21.4%)                   | 13 (21.7%)                         | 8 (21.1%)                     | 0.983              |
| Previous MI history                   | 12 (12.2%)                   | 7 (11.6%)                          | 5 (13.2%)                     | 0.743              |
| MI type                               |                              |                                    |                               |                    |
| STEMI                                 | 86 (87.8%)                   | 54 (90%)                           | 32 (84.2%)                    | 0.123              |
| NSTEMI                                | 12 (12.2%)                   | 6 (10%)                            | 6 (15.8%)                     |                    |
| Number of diseased vessels            |                              |                                    |                               |                    |
| Multi-vessel                          | 30 (30.6%)                   | 18 (30%)                           | 12 (31.6%)                    | 0.902              |
| Single vessel                         | 68 (69.4%)                   | 42 (70%)                           | 26 (68.4%)                    |                    |
| Physical findings                     |                              |                                    |                               |                    |
| HR, beat/ min                         | 78.35±15.33                  | 77.06±16.68                        | 79.23±24.12                   | 0.604              |
| SBP, mmHg                             | 125.88±23.26                 | 122.15±23.44                       | 132.42±21.92                  | 0.047*             |
| DBP, mmHg                             | 80.36±16.35                  | 77.65±15.77                        | 84.36±16.81                   | 0.066              |
| Laboratory findings                   |                              |                                    |                               |                    |
| TnI, ng/ ml                           | 3070.4<br>(311.57, 18527.20) | 6705.75<br>(549.70, 39951.52)      | 1328.50<br>(132.35, 10885.20) | 0.035 <sup>a</sup> |
| Scr, umol/ l                          | 74.10±22.06                  | 74.75±20.87                        | 73.71±24.12                   | 0.838              |
| Medications at discharge              |                              |                                    |                               |                    |
| Antiplatelet, %                       | 98 (100%)                    | 60 (100%)                          | 38 (100%)                     | 1                  |
| ACEI/ ARB, %                          | 96 (97.9%)                   | 59 (98.3%)                         | 37 (97.4%)                    | 0.765              |
| Beta-blockers, %                      | 81 (82.6%)                   | 48 (80%)                           | 33 (86.8%)                    | 0.331              |
| Statin, %                             | 97 (98.9%)                   | 60 (100%)                          | 37 (97.4%)                    | 0.398              |

\* p calculated using independent t test; <sup>a</sup>p value calculated using Mann-Whitney U test; p < 0.05 was considered statistically significant.

BMI, body mass index; GRACE score, Global Registry of Acute Coronary Events score; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; MI, myocardial infarction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI, non ST-segment elevation myocardial infarction; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TnI, troponin I; Scr, serum creatinine; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers. Data are mean $\pm$ standard deviation, median (first quartile, third quartile), or number (%).

echocardiographic parameters and NT-proBNP were assessed by the Spearman's correlation coefficient. Receiver operating characteristic (ROC) curves and area under the curves (AUC) were analyzed for prediction of LV dysfunction. Statistical significance was defined as a p value <0.05.

## Results

Of all 98 participants, 80 (81.6%) were males, and the mean age was  $56.0 \pm 9.3$  yrs. Baseline echocardiography showed that 82 (83.7%) participants had mid-range or preserved LVEF  $\geq 40\%$ , and only 16 (16.3%) had LVEF  $< 40\%$ . While the majority of participants (60, 61.2%) had abnormal GLS (GLS  $< 16\%$ ), the remainder (38, 38.8%) had normal or borderline GLS (GLS  $\geq 16\%$ ). The basic characteristics of the participants with normal GLS group (86.8% male, mean age  $55.0 \pm 10.05$  years) and abnormal GLS group (78.3% male, mean age  $56.6 \pm 8.8$  yrs) are summarized in Table 1.

As described in Table 1, there were no significant differences in age, gender, the time from onset to hospital admission, presence of co-morbid risk factors, type of MI, kidney function, heart rate, prescribed medication and number of vessels involved in patients of the two groups. In contrast, significant differences in troponin I concentration,

Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Score, and systolic blood pressure were observed. Patients with abnormal GLS had a higher GRACE score, higher troponin I and lower systolic blood pressure.

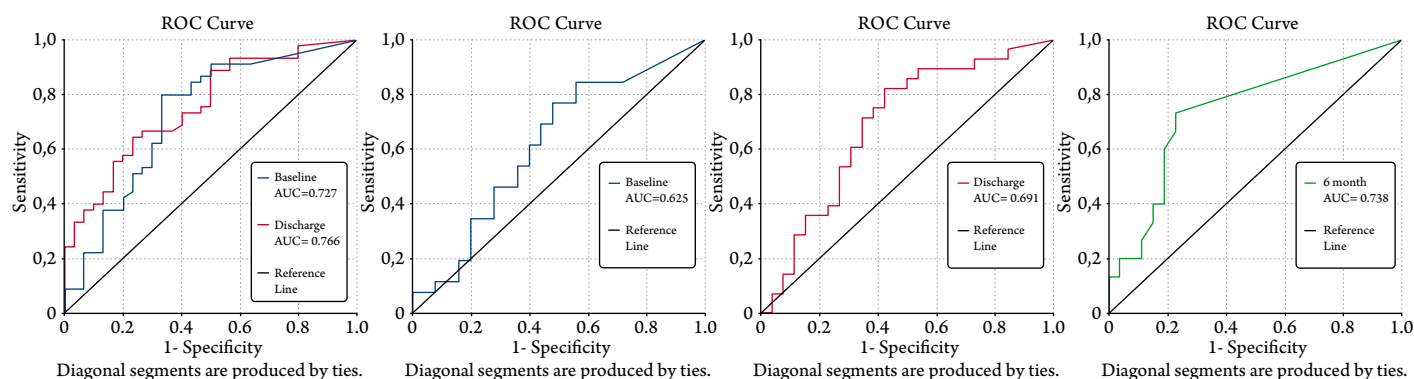
Table 2 lists initial and 6-mo follow-up echocardiographic parameters, as well as values of NT-proBNP at different time points. There were significant differences in baseline echocardiographic LV systolic and diastolic function. Compared with the normal GLS group, patients with abnormal GLS had lower mean LVEF and decreased LV diastolic function, as indicated by higher average E/e' and lower mean e'. However, at 6-mo follow-up, only LV systolic function variables remained significantly different between the two groups. In comparison to baseline, there was a significant improvement of GLS in the abnormal GLS group at 6-mo follow-up (p=0.04). At 6-mo follow-up, in the abnormal GLS group, GLS values were improved in 33 (56.9%) participants, were further decreased in 5 (8.9%) participants, and remained unchanged in 20 (34.5%) participants. In the normal GLS group, the majority of the participants' GLS values remained in the normal range, but 11 (28.9%) participants had impaired GLS. During the 6-mo follow-up period, adverse events developed in 14 (14.3%) of 98 participants, and the incidence was significantly higher

**Table 2. Initial and follow-up echocardiographic findings, plasma NT-proBNP concentration and incidence of complications**

| Characteristic                               | All patients (n=98)   | Patients according to baseline GLS |                             | p value |
|----------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------|
|                                              |                       | Less than 16% (n=60)               | Greater than 16% (n=38)     |         |
| Baseline echocardiographic values            |                       |                                    |                             |         |
| GLS, %                                       | 14.58±3.14            | 12.64±2.24                         | 17.63±1.51                  | <0.001* |
| LVEF, %                                      | 49.46±6.73            | 46.44±5.82                         | 54.03±5.32                  | <0.001* |
| Average E/e'                                 | 12.26±4.00            | 13.50±4.50                         | 10.43±2.1                   | <0.001* |
| Mean e'                                      | 7.19±1.88             | 6.70±1.34                          | 8.1±2.37                    | 0.002*  |
| 6 mo echocardiographic values                |                       |                                    |                             |         |
| GLS, %                                       | 15.41±3.55            | 14.61±3.60 <sup>b</sup>            | 17.05±2.89                  | 0.013*  |
| LVEF, %                                      | 51.02±8.42            | 49.08±8.64                         | 54.16±7.20                  | 0.043*  |
| Mean E/e'                                    | 11.15±3.50            | 11.64±3.79                         | 10.28±2.81                  | 0.250   |
| Mean e'                                      | 7.6±2.37              | 6.69±2.12                          | 8.88±2.47                   | 0.060   |
| NT-proBNP concentrations                     |                       |                                    |                             |         |
| Baseline NT-proBNP, pg/ml                    | 971.50 (258, 3059.25) | 1736.50 (562, 3451.50)             | 391 (100, 1863.50)          | 0.002a  |
| Discharge NT-proBNP, pg/ml                   | 1052 (359, 2313)      | 1450 (543, 2821.50)                | 513.50 (230.50, 1220.75)    | <0.001a |
| 6 mo NT-proBNP, pg/ml                        | 100 (100, 313)        | 126.50 (100, 479.25) <sup>b</sup>  | 100 (100, 252) <sup>b</sup> | 0.244   |
| Incidences of complications during follow-up |                       |                                    |                             |         |
| Overall                                      | 14 (14.3%)            | 12 (20%)                           | 2 (5.3%)                    | 0.042*  |
| Hospitalization due to heart failure         | 4 (4.1%)              | 4 (6.67%)                          | –                           | 0.155   |
| Hospitalization due to unstable angina       | 3 (3.1%)              | 2 (3.33%)                          | 1 (2.63%)                   | 0.844   |
| Recurrent MI                                 | 5 (5.1%)              | 4 (6.67%)                          | 1 (2.63%)                   | 0.646   |
| Cardiovascular mortality                     | 2 (2%)                | 2 (3.33%)                          | –                           | 0.520   |

\* p calculated using independent t test; <sup>a</sup>p calculated using Mann–Whitney U test; <sup>b</sup>p between initial and follow-up parameters calculated with either paired t test or Wilcoxon test. p <0.05 was considered statistically significant. GLS, global longitudinal strain; LVEF, left ventricular ejection fraction; E/e', ratio between peak early mitral inflow velocity and early diastolic mitral annular velocity; mean e', mean early diastolic mitral annular velocity; NT-proBNP, N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide; MI, myocardial infarction. Data are mean $\pm$ standard deviation, median (first quartile, third quartile), or number (%).

Figure 1. ROCs for relationships between NT-proBNP concentrations at different time points and baseline, follow-up GLS



A) ROC of baseline and discharge NT-proBNP concentrations to predict baseline GLS abnormality.

ROC curves of baseline (B), discharge (C) and 6 mo (D) NT-proBNP concentrations to predict 6-mo GLS abnormality.

Table 3. Correlation between NT-proBNP concentrations and LV systolic function variables

| Variable                                 | Patients according to baseline GLS |         |                         |         |
|------------------------------------------|------------------------------------|---------|-------------------------|---------|
|                                          | Less than 16% (n=60)               |         | Greater than 16% (n=38) |         |
|                                          | r                                  | p value | r                       | p value |
| <i>Baseline NT-proBNP concentration</i>  |                                    |         |                         |         |
| Baseline LVEF (%)                        | -0.314*                            | 0.038   | 0.289                   | 0.093   |
| 6 mo LVEF (%)                            | -0.062                             | 0.779   | 0.337                   | 0.202   |
| Baseline GLS (%)                         | -0.464*                            | 0.001   | 0.052                   | 0.763   |
| 6 mo GLS (%)                             | -0.102                             | 0.580   | 0.108                   | 0.679   |
| <i>Discharge NT-proBNP concentration</i> |                                    |         |                         |         |
| Baseline LVEF (%)                        | -0.344*                            | 0.012   | -0.280                  | 0.127   |
| 6 mo LVEF (%)                            | -0.297                             | 0.132   | -0.166                  | 0.540   |
| Baseline GLS (%)                         | -0.505*                            | <0.001  | 0.073                   | 0.693   |
| 6 mo GLS (%)                             | -0.310*                            | 0.047   | 0.123                   | 0.649   |
| <i>6 mo NT-proBNP concentration</i>      |                                    |         |                         |         |
| 6 mo LVEF (%)                            | -0.671*                            | <0.001  | -0.183                  | 0.532   |
| 6 mo GLS (%)                             | -0.613*                            | 0.001   | 0.048                   | 0.864   |

\* p value is calculated using Spearman correlation and considered statistical significant at <0.05.

NT-proBNP, N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide; LVEF, left ventricular ejection fraction; GLS, global longitudinal strain.

in the abnormal GLS group. Compared with the normal GLS group, NT-proBNP was higher in the abnormal GLS group. Baseline and discharge NT-proBNP of the two groups differed significantly ( $p<0.05$ ), but there was no difference in NT-proBNP at 6 mos.

To determine whether the early NT-proBNP assessment correlated with the future changes in LV systolic function, we examined the relationship between baseline, discharge, and 6-mo NT-proBNP with baseline and 6-mo follow-up echocardiographic parameters. Table 3 shows that in the normal GLS group, NT-proBNP did not significantly correlate with echocardiographic variables at any time point. In the abnormal GLS group, baseline LV systolic function variables had a weak, negative correlation with baseline NT-proBNP and a moderate, negative correlation with discharge NT-proBNP. Discharge NT-proBNP also had a significant correlation with the 6-mo follow-up GLS, as did 6-mo NT-proBNP with follow-up LV systolic function variables.

To gain further insight into the association between NT-proBNP concentration and GLS at different time points for prediction of LV dysfunction, we generated receiver operating characteristic curves (Figure 1). For determining the effect of baseline GLS abnormality, ROC curve analysis AUC for baseline (Figure 1A) and discharge (Figure 1A) NT-proBNP concentrations were 0.73 (95% CI 0.60–0.85,  $p=0.001$ ) and 0.77 (95% CI 0.66–0.87,  $p<0.001$ ) respectively.

Regarding the early prediction of follow-up GLS abnormality, the area under the ROC curve for discharge (Figure 1C) NT-proBNP concentration was significantly higher (0.70 (95% CI 0.55–0.84),  $p=0.016$ ) compared to baseline NT-proBNP concentration (0.62 (95% CI 0.47–0.78),  $p=0.122$ ). Whereas ROC curve analysis for 6-mo (Figure 1D) NT-proBNP concentration was 0.74 (95% CI: 0.57–0.90;  $p=0.012$ ). The optimum cut-off value of discharge NT-pro-BNP was 688.5 pg/ml, with 72.4%

sensitivity and 65.4% specificity to predict 6-mo GLS abnormality following AMI.

## Discussion

In this study, we investigated association between GLS and plasma NT-proBNP concentrations for predicting LV dysfunction in post-AMI asymptomatic patients.

Baseline echocardiographic measurements of our study population showed that among patients with abnormal GLS, as many as 91.6% (n=54) presented with mid-range and preserved LVEF. Prior studies have reported that two thirds of patients diagnosed with AMI have preserved LVEF [17]. GLS is more prone to change early, so it has an advantage in evaluation of subclinical LV dysfunction in a variety of cardiac disorders, including MI [18, 19]. At 6-mo follow-up, there was a significant improvement in LV function as assessed by GLS in patients with initial impairment. However, compared with the normal GLS group, this group of participants had greater incidence of adverse events after discharge. As described in previous studies, GLS is a more sensitive predictor of myocardial functional recovery [20], LV remodeling [21], and major adverse events [22] in post-AMI patients. Additionally, long and short term follow-up studies have noted that following PCI, persistently abnormal or decreased GLS compared to the initial GLS presentation is associated with a higher risk of complications [23, 24].

Our study showed that plasma NT-proBNP concentrations were significantly higher in patients with abnormal GLS in the early stages of AMI. Both experimental animal and clinical investigations observed immediate and rapid secretion of NP during myocardial hypoxia and ischemia. As NT-proBNP is released immediately after myocardial infarction, peak concentrations are achieved within 24 to 36 hrs after onset and will decrease significantly following successful reperfusion [12, 25]. Our results are consistent with this finding. In this study we investigated relationships between NT-proBNP concentrations and LV systolic function at different time points. Results showed that assessment of NT-proBNP at acute and subacute phases of AMI had a significantly stronger relationship to GLS compared to LVEF. Positive correlations were found between baseline and follow-up GLS with discharge NT-proBNP concentration. This means that discharge NT-proBNP concentration could be a reliable predictor of baseline and follow-up LV dysfunction.

Very few studies have demonstrated a relationship between GLS and NP in AMI. Ersbøll et al. described that in post-MI patients, impaired GLS had a strong correlation to plasma NT-proBNP concentration as well as to the risk of HF during hospitalization [26]. Thus, in post-MI asymptomatic patients, LV global longitudinal strain and plasma NT-proBNP concentration could reflect an intrinsic abnormality of LV

function. We found that baseline and discharge NT-proBNP concentrations could equally predict baseline GLS abnormality. Whereas for prediction of LV dysfunction at 6 mos, only discharge NT-proBNP concentration had predictive value. Prognostic significance of plasma NT-proBNP at different time points in AMI have been described previously, but still there is concern about optimal timing of NT-proBNP measurement for better prediction of clinical outcome. Heeschen C et al. reported that in acute coronary syndrome, a higher NT-proBNP concentrations after 72 hrs of onset was linked to short term adverse prognosis [13]. Also Eurlings LW et al. [27] reported that NT-proBNP concentrations at discharge or soon after discharge were associated with the outcome. Our findings are similar to these findings. Instead of admission NT-proBNP concentration, NT-proBNP at discharge was a better predictor of 6-mo LV dysfunction. This indicates that early NT-proBNP concentration is more related to myocardial necrosis-induced release of natriuretic peptide, but in the subacute phase, release of the NT-proBNP corresponds to infarct expansion and evolution of LV systolic dysfunction following AMI.

In summary, we observed that combination of initial LV GLS and NT-proBNP concentration at pre-discharge improves personalized stratification and identification of patients needing intensive monitoring and early optimization of treatment to prevent future cardiovascular complications.

Limitations of this study includes the small sample size. Thus, further studies are required for clarification. Also, pre-discharge NT-proBNP measurements were not conducted at one standardized time point. Blood sampling was performed 3–5 days after admission, so we cannot fully exclude a possible influence of the time differences in blood sampling. Furthermore, 12% of the participants had previous MI history, which could have impacted the evolution of LV systolic function.

## Conclusion

The main finding of this study is that impaired LV GLS is associated with elevated plasma concentrations of NT-proBNP in post AMI patients. Pre-discharge NT-proBNP concentration combined with impaired initial GLS could predict worsening LV systolic function over time in asymptomatic post-AMI patients.

## Funding

This study was financially supported by a research grant from the Science Technology Foundation, Ministry of Education, Culture, Sciences and Sports, Mongolia.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 18/05/2021**

# СЕРДЦЕ НУЖДАЕТСЯ

## В ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЕ ПОСЛЕ ЭПИЗОДА ДЕКОМПЕНСАЦИИ СН<sup>1</sup>

Пациенты особенно уязвимы в ранний период после стабилизации состояния<sup>2,\*</sup>

- Ежегодно у **~30% пациентов** с симптоматической хронической СН развиваются эпизоды **декомпенсации СН<sup>3</sup>**
- В России **повторные госпитализации** после эпизода острой декомпенсации СН регистрируются у **31% пациентов в течение 1 месяца, а у 63,4% - на протяжении первого года<sup>4</sup>**
- **Смертность** пациентов с СНнФВ в течение **3 лет** после выписки из стационара составляет **от 20% до 48%<sup>5</sup>**

### Патофизиологические механизмы развития СН и возможные точки приложения лекарственных препаратов, улучшающих прогноз:<sup>6</sup>



**Угнетение сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ имеет важное значение в прогрессировании заболевания<sup>7,8</sup>**



NO - оксид азота; ЛЖ - левый желудочек; РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система; рГЦ - растворимая гуанилатциклаза; СН - сердечная недостаточность; СНнФВ - сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

\* На основании анализа серии пациентов с хронической СН после эпизода острой декомпенсации СН: в первые 6 месяцев наблюдались максимальные относительные различия показателей общей и сердечно-сосудистой смертности между пациентами (n=510), наблюдавшимися в специализированном центре лечения СН, и пациентами (n=432), наблюдавшимися в амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту жительства.

Литература. 1. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Circ Heart Fail. 2020;13(6):e007132. 2. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Кардиология. 2020;60(4):91-100. 3. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(8):935-944. 4. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Кардиология. 2015;55(5):12-21. 5. Ситникова М.Ю., Ляникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Кардиология. 2018;58(10S):9-19. 6. Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th edn. Elsevier/Saunders; 2020. 7. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. J Am Coll Cardiol. 2020 Oct 13;76(15):1795-1807. 8. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Handb Exp Pharmacol. 2017;243:225-247.



АО «БАЙЕР»  
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 231 1200, [www.pharma.bayer.ru](http://www.pharma.bayer.ru)  
MA-M\_VER-RU-0013-1

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

# REFERENCE

1. World Health Organisation. Health Indicators 2018. Av. at: <http://www.hdc.gov.mn/media/uploads/2019-11/2018eng.pdf>.
2. Tsogzolbaatar EO, Kotani K, Swanson E. Ischemic heart disease among the general Mongolian population: a review of epidemiological studies. *International Health*. 2015;8(1):13–7. DOI: 10.1093/inthealth/ihv064
3. Brooks GC, Lee BK, Rao R, Lin F, Morin DP, Zweibel SL et al. Predicting Persistent Left Ventricular Dysfunction Following Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(10):1186–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.042
4. Sara JD, Toya T, Taher R, Lerman A, Gersh B, Anavekar NS. Asymptomatic Left Ventricle Systolic Dysfunction. *European Cardiology Review*. 2020;15:e13. DOI: 10.15420/ecr.2019.14
5. Mielniczuk LM, Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, Smith SC, Gersh BJ et al. Left Ventricular End-Diastolic Pressure and Risk of Subsequent Heart Failure in Patients Following an Acute Myocardial Infarction. *Congestive Heart Failure*. 2007;13(4):209–14. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2007.06624.x
6. Køber L, Torp-Pedersen C, Jørgensen S, Eliassen P, Camm AJ. Changes in Absolute and Relative Importance in the Prognostic Value of Left Ventricular Systolic Function and Congestive Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(11):1292–7. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00158-1
7. Stanton T, Marwick TH. Assessment of Subendocardial Structure and Function. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(8):867–75. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.05.011
8. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2):260–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017
9. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, Bax JJ. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(3):307–13. DOI: 10.1002/ehf.694
10. Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(12):1301–9. DOI: 10.1002/ehf.154
11. Chung H. Myocardial Longitudinal Strain in Prediction of Heart Failure after Acute Myocardial Infarction. *Korean Circulation Journal*. 2019;49(10):973–4. DOI: 10.4070/kcj.2019.0132
12. Goetze JP, Gore A, Møller CH, Steinbrüchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *The FASEB Journal*. 2004;18(15):1928–30. DOI: 10.1096/fj.03-1336fj
13. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme N-H, White HD. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2004;110(20):3206–12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147611.92021.2B
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
15. Gaggin HK, Januzzi JL. The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(Suppl G):G11–20. DOI: 10.1093/eurheartj/suy024
16. Yang H, Wright L, Negishi T, Negishi K, Liu J, Marwick TH. Research to Practice: Assessment of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Surveillance of Cancer Chemotherapeutic-Related Cardiac Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(8):1196–201. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.005
17. Choo EH, Chang K, Ahn Y, Jeon DS, Lee JM, Kim DB et al. Benefit of  $\beta$ -blocker treatment for patients with acute myocardial infarction and preserved systolic function after percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2014;100(6):492–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305137
18. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 2016;37(15):1196–207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529
19. Baron T, Christersson C, Hjorthén G, Hedin E-M, Flachskampf FA. Changes in global longitudinal strain and left ventricular ejection fraction during the first year after myocardial infarction: results from a large consecutive cohort. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(10):1165–73. DOI: 10.1093/ehjci/jex260
20. Shehata IE, Cheng C-I, Sung P-H, Ammar AS, El-Sherbiny IAE-M, Ghanem IGA. Predictors of myocardial functional recovery following successful reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction. *Echocardiography*. 2018;35(10):1571–8. DOI: 10.1111/echo.14106
21. Bochenek T, Wita K, Tabor Z, Grabka M, Krzych Ł, Wróbel W et al. Value of Speckle-Tracking Echocardiography for Prediction of Left Ventricular Remodeling in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Intervention. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(12):1342–8. DOI: 10.1016/j.echo.2011.09.003
22. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJW, Boersma E et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2010;31(13):1640–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq105
23. Woo JS, Kim W-S, Yu T-K, Ha SJ, Kim SY, Bae J-H et al. Prognostic Value of Serial Global Longitudinal Strain Measured by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(3):340–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.052
24. D'Andrea A, Cocchia R, Caso P, Riegler L, Scarafie R, Salerno G et al. Global longitudinal speckle-tracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2011;153(2):185–91. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.08.025
25. Buchner S, Debl K, Barlage S, Griesse D, Fredersdorf S, Jeron A et al. Dynamic changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention: a marker of ischemic burden, reperfusion and outcome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010;48(6):875–81. DOI: 10.1515/CCLM.2010.164
26. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen M, Greibe R, Møller JE et al. Global left ventricular longitudinal strain is closely associated with increased neurohormonal activation after acute myocardial infarction in patients with both reduced and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(10):1121–9. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs107
27. Eurlings LW, Sanders-van Wijk S, van Kraaij DJW, van Kimmenade R, Meeder JG, Kamp O et al. Risk Stratification with the Use of Serial N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurements During Admission and Early After Discharge in Heart Failure Patients: Post Hoc Analysis of the PRIMA Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(12):881–90. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.08.014

Eyyupkoca Ferhat<sup>1</sup>, Ercan Karabekir<sup>2</sup>,  
Karakus Gultekin<sup>3</sup>, Karayigit Orhan<sup>4</sup>, Yildirim Onur<sup>1</sup>, Eyerci Nilnur<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Dr.Nafiz Korez Sincan State Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Ankara Bilkent City Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University School of Medicine, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup> Ministry of Health Yozgat City Hospital, Department of Cardiology, Yozgat, Turkey

<sup>5</sup> Faculty of Medicine, Ataturk University, Department of Medical Biology, Erzurum, Turkey

## EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES AND ADVERSE CARDIAC REMODELING AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Aim</i>                  | To clarify the role of interleukin (IL) – 10 and members of its subfamily (IL-19 and IL-26) in cardiac remodeling during the post-myocardial infarction (MI) period.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Material and methods</i> | A total of 45 patients with ST-segment elevation MI were enrolled. Serum cytokine concentrations were measured at the first day and 14 days post-MI. Left ventricular (LV) reverse remodeling (RR) was defined as the reduction of LV end-diastolic volume or LV end-systolic volume by $\geq 12\%$ in cardiac magnetic resonance images at 6-mo follow-up. A 12% increase was defined as adverse remodeling (AR).                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Results</i>              | The post-MI first-day median IL-10 (9.7 pg/ml vs. 17.6 pg/ml, $p<0.001$ ), median IL-19 (28.7 pg/ml vs. 36.9 pg/ml, $p<0.001$ ), and median IL-26 (47.8 pg/ml vs. 90.7 pg/ml, $p<0.001$ ) were lower in the RR group compared to the AR group. There was a significant decrease in the concentration of anti-inflammatory cytokines in the AR group from the first to the 14 days post-MI. However, no significant change was observed in the RR group. Regression analysis revealed that a low IL-10 concentration on the post-MI first day was related to RR (OR=0.76, $p=0.035$ ). A 1% increase in change of IL-10 concentration increased the probability of RR by 1.07 times. |
| <i>Conclusion</i>           | The concentrations of cytokines were higher in the AR group, but this elevation was not sustained and significantly decreased for the 14 days post-MI. In the RR group, the concentrations of cytokines did not change and stable for the 14 days post-MI. As a reflection of this findings, stable IL-10 concentration may play a role the improvement of cardiac functions.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Keywords</i>             | Adverse remodeling; IL-10; IL-19; IL-26; myocardial infarction; reverse remodeling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>For citation</i>         | Eyyupkoca Ferhat, Ercan Karabekir, Karakus Gultekin, Karayigit Orhan, Yildirim Onur, Eyerci Nilnur. Evaluation of the relationship between anti-inflammatory cytokines and adverse cardiac remodeling after myocardial infarction. Kardiologiia. 2021;61(10):61–70. [Russian: Эйюпкака Ферхат, Эркин Карабекир, Каракус Гюлтекин, Карайигит Орхан, Йилдирим Онур, Эйерчи Нилнур. Оценка взаимосвязи между противовоспалительными цитокинами и неблагоприятным ремоделированием сердца после инфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(10):61–70]                                                                                                                                      |
| <i>Corresponding author</i> | Ferhat Eyyupkoca. E-mail: eyupkocaferhat@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

### Introduction

Cardiac remodeling occurs as a result of inflammatory/anti-inflammatory homeostasis that develops after acute myocardial infarction (MI). While an excessive inflammatory response induces adverse remodeling (AR), moderate inflammatory and strong anti-inflammatory responses can cause reverse remodeling (RR) [1]. Pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF) –  $\alpha$ , interleukin (IL) –  $1\beta$ , and IL-6, which increase in the early post-MI period, are known to cause apoptosis, collagen production, matrix metalloproteinase (MMP) activation, fibrosis, and ventricular dilation that, in turn, cause ventricular failure [1–3]. It is thought that an increased anti-inflammatory response during this

process would suppress inflammation and improve cardiac function [4].

One of the cytokines thought to play a major role in the anti-inflammatory balance in the post-MI period is IL-10 [5]. It is a powerful anti-inflammatory cytokine, as well as a cytokine synthesis inhibitor in humans [6]. In the post-MI period, IL-10 inhibits lipopolysaccharide-induced production of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6 [7, 8]. IL-10 also acts as an antioxidant. It inhibits the production of reactive oxygen species by TNF- $\alpha$  in cardiac myocytes [9]. Experimental studies in mice with IL-10 deficiency have confirmed that an increase in neutrophil infiltration increases myocardial infarct size [10].

IL-19, one of the IL-10 superfamily cytokines, was first discovered in the 2000s [11]. It is mainly secreted by lymphocytes, macrophages, and monocytes. It is a multifunctional cytokine that is also secreted in small amounts by non-immune cells, such as smooth muscle cells and endothelial cells [12]. IL-19 binds to IL-20R1/IL-20R2 on target cells [13, 14]. By activating the JAK/STAT pathway, it participates in the progression of many systemic diseases including ischemia/reperfusion injury of the brain and kidneys, psoriasis, and angiogenesis in diabetes. Some recent studies have also focused on the cardioprotective effect of IL-19 [15, 16].

IL-26 is another cytokine of the IL-10 superfamily. IL-26 is produced by macrophages, natural killer cells, and T helper (Th) – 1 and Th-17 cells [17]. Recent studies have demonstrated that IL-26 plays a role in the etiopathogenesis of autoimmune diseases, such as colitis, rheumatoid arthritis, and psoriasis [18]. We have not found any study that examined the role of IL-26 in acute coronary syndrome and cardiac remodeling.

In this study, we aimed to examine the role of IL-10 and members of its superfamily, IL-19 and IL-26, in cardiac remodeling during the post-MI period.

## Material and methods

### Study population and design

This study was planned as a multi-center, prospective study from June 2015 through June 2016. The study was designed in accordance with the Helsinki Declaration and with good clinical practices guidelines. All participants signed informed, voluntary consent forms. Approval was obtained from the local ethics committee. Assuming an alpha of 0.05, a power of 0.80, and with an 20% estimated adverse remodeling (AR) rate, in agreement with previous reports, the estimated sample size was at least 40 patients.

Two hundred eighteen ST-segment elevation MI (STEMI) patients above the age of 18 who presented within the first 12 hrs after the onset of chest pain ongoing for more than 30 min with >0.1 mV ST-segment elevation in two or more related leads, and who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) were evaluated in the study. The definition of STEMI was according to the third universal definition of myocardial infarction (MI) [19] and was managed according to the latest European Society of Cardiology guidelines [20]. 167 patients were excluded from the study (see exclusion criteria below). In 6 of the remaining 51 patients, no change in volumes or less than 12% change was observed at the 6-mo follow-up examination, and these patients were also excluded. The remaining 45 patients were included in the study

Exclusion criteria:

- 1) in cardiogenic shock or in need of an intra-aortic balloon pump;
- 2) an estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $\leq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>;
- 3) Killip class  $\geq 3$ ;
- 4) a history of silent ischemia or infarct;
- 5) right coronary artery occlusion;
- 6) any kind of systemic inflammatory disease;
- 7) autoimmune disease;
- 8) a history of chronic corticosteroid or anti-inflammatory drugs;
- 9) pregnancy or delivery within the last 90 days or breastfeeding;
- 10) emergency or elective coronary artery bypass grafting planned after the angiography;
- 11) patients who had myocardial re-infarction during follow up.

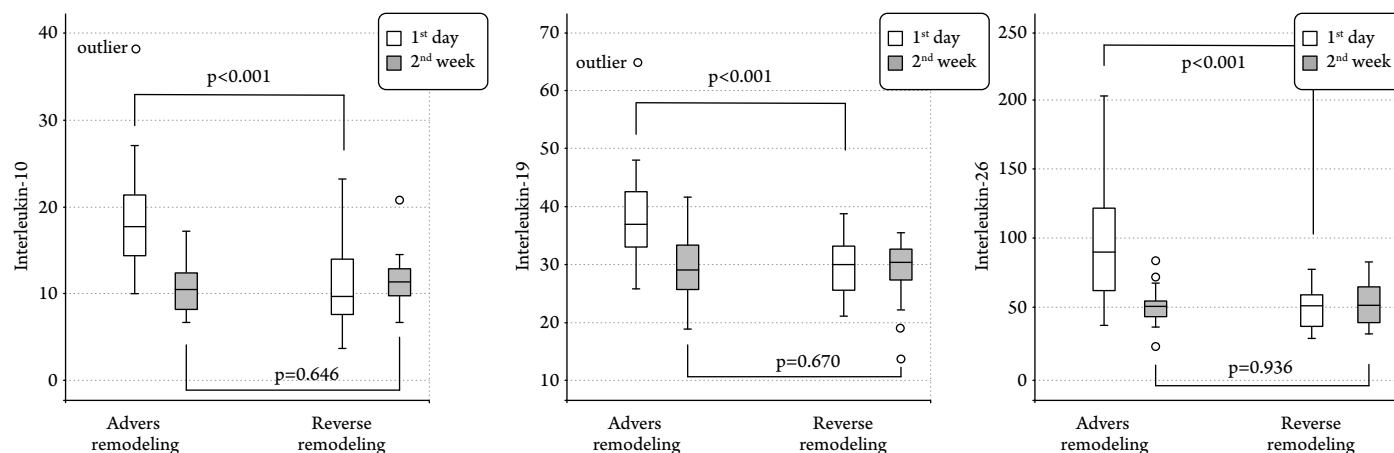
Left ventricular (LV) RR was defined as the reduction of LV end-diastolic volume (LVEDV) or LV end-systolic volume (LVESV) by  $\geq 12\%$  in cardiac magnetic resonance (CMR) images at 6-mo follow-up, and a 12% increase was defined as AR [21, 22]. Clinical, demographic, laboratory, and radiological findings were recorded in a timely manner in the patients' files during follow-up.

### Biochemical analyses

Venous blood samples were taken for hemoglobin, cardiac troponin I, C-reactive protein (CRP), and a lipid panel at the time of the patient's admission. Cytokine markers were assessed at the first day and 14 days postMI. Blood samples were centrifuged at 1500 rpm for 10 min and were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Analyses were performed after all samples were collected and done in the same laboratory by the same technician in a single session and with the same device. Total cholesterol was determined by the homogeneous enzymatic colorimetric method in a Hitachi Modular P800 autoanalyzer (Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN, USA). Low density lipoprotein (LDL) was calculated according to Friedewald method [23].

Cytokine quantification was run in duplicate. Serum samples were thawed on ice and concentrations of IL were analyzed according to the manufacturer's instructions for the bead-based multiplex immunoassay system (Bio-Plex Pro™ Human Inflammation Panel 1, 37-Plex). The formation of different sandwich immunocomplexes on distinct bead sets was measured and quantified using the Bio-Plex® MAGPIX™ System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). The final concentration of analytes was calculated using the Bio-Plex Manager v5.0 software package (Bio-Rad). For all statistical analyses, values below the detection limit of the assay were replaced with the

Figure 1. Concentrations of cytokines in cardiac remodeling groups at first day vs 14 days post-MI



minimal detectable value for the analyte. The coefficient of variation (CV%) was <10%.

### CMR imaging

All CMR studies were performed with a 3 Tesla scanner (Magnetom Skyra, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) at 14 days and six mos post-MI. The applied imaging protocol was published previously in detail [24]. The CMR imaging protocol included acquisition of one 4-chamber view, cine short-axis sections (6-mm slice thickness at 10-mm intervals), and one 2-chamber view. The indices of LV systolic function were assessed by using the retrospective electrocardiogram-gated, turbo-fast low angle-shot (turbo-FLASH) sequence. Imaging parameters were as follows: echo time (TE) 1.42 ms, repetition time (TR) 39 ms, flip angle 57°, voxel size 1.67 × 1.67 × 6 mm. Cardiac function and volumes were measured using Syngo via imaging software (Siemens). LVEDV and LVESV were calculated with short-axis based planimetry from the basal to the apical level. LV stroke volume was calculated as LVEDV minus LVESV, and LV ejection fraction (LVEF) was calculated as:  $EF = [(LVEDV - LVESV) / LVEDV] \times 100$ .

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 20 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality data distributions was evaluated by the Shapiro-Wilk test. Numeric variables with or without normal distribution were plotted as mean ± standard deviation or as median (interquartile range (IQR): 25<sup>th</sup> -75<sup>th</sup> percentile), respectively. Categorical variables are indicated as numeric and percentage values. Student-T test or Mann-Whitney U test were used for comparison of numeric variables between the two groups according to the distribution normality. Chi-square with Yates correction and Fischer's exact tests were used for comparison of categorical data. A mixed model for repeated measures analysis was

performed for comparison of cytokine concentrations in the post-MI period and during follow-up according to the remodeling groups. Logistic regression analysis was used to identify independent predictors of reverse remodeling (RR). Values of  $p < 0.05$  (\*) were considered statistically significant. Changes in CMR variables and cytokine concentrations in the post-MI period are shown by  $\Delta$ . The relationship between cytokine concentrations and CMR parameters was examined by Spearman correlation analysis.

### Results

Detailed demographic, laboratory, and clinical findings at the time of admission of the study population are shown in Table 1. The study population consisted of 5 women and 40 men (mean age: 55.6 ± 7.4 yrs). 20 patients (44.4%) had hypertension. RR was detected in 26 patients at the end of 6 mos. There was no significant differences in demographic, laboratory, and clinical findings among AR and RR groups.

Cardiac MRI findings of the RR and AR groups did not show significant differences at the 14 days post-MI. Mean LVEF was higher (50.5 ± 8.0% vs. 44.3 ± 10.4%,  $p = 0.030$ ) and mean LVEDV (144.7 ± 31.0 ml vs. 186.1 ± 33.1 ml,  $p < 0.001$ ) and median LVESV (74.5 ml vs. 107 ml,  $p = 0.012$ ) were lower in the RR group compared to the AR group after 6 mos. At the 6 mos post-MI, there was a significant worsening of LV volume and functions in AR group compared to RR group. (Table 2).

At the first day post-MI, median IL-10 (9.7 pg/ml vs. 17.6 pg/ml,  $p < 0.001$ ), median IL-19 (28.7 pg/ml vs. 36.9 pg/ml,  $p < 0.001$ ), and median IL-26 (47.8 pg/ml vs. 90.7 pg/ml,  $p < 0.001$ ) were lower in the RR group compared the AR group. At the 14 days post-MI, cytokine concentrations were not significantly different between the groups (Figure 1). In the RR group, there were no significant changes in concentrations of the IL family members in the 14 days compared to the first day post-MI (Table 3).

Table 1. Demographic, laboratory, and clinical findings of the study population

| Variables                        | All population | Remodeling  |             | p      |
|----------------------------------|----------------|-------------|-------------|--------|
|                                  |                | RR          | AR          |        |
|                                  | n=45           | n=26        | n=19        |        |
| Demographic findings             |                |             |             |        |
| Age, yrs                         | 55.6±7.4       | 56.4±8.0    | 54.5±6.4    | 0.409  |
| Gender                           |                |             |             |        |
| Female                           | 5 (11.1)       | 2 (7.7)     | 3 (15.8)    | 0.709  |
| Male                             | 40 (88.9)      | 24 (92.3)   | 16 (84.2)   |        |
| Smoking                          | 21 (46.7)      | 10 (38.5)   | 11 (57.9)   | 0.237  |
| Hypertension                     | 20 (44.4)      | 11 (42.3)   | 9 (47.4)    | 0.770  |
| Diabetes mellitus, n (%)         | 11 (24.4)      | 6 (23.1)    | 5 (26.3)    | 0.807  |
| SBP, mm Hg                       | 128±19         | 127±16      | 129±20      | 0.711  |
| DBP, mm Hg                       | 75±11          | 74±10       | 75±14       | 0.780  |
| HR, beat per minute              | 80±10          | 78±9        | 82±11       | 0.187  |
| Door-to-balloon time, min        | 44.2±12.5      | 43.5±12.3   | 45.8±12.7   | 0.544  |
| Symptom-to-balloon time, min     | 314.5±90.1     | 310.5±88.6  | 320.5±92.5  | 0.715  |
| Laboratory findings              |                |             |             |        |
| cTn-I, ng/L                      | 22.8 (20.3)    | 21.1 (17.9) | 24.2 (22.2) | 0.696  |
| WBC, ×10 <sup>9</sup> /l         | 11.5±3.5       | 11.6±3.9    | 11.3±2.9    | 0.754  |
| Neutrophils, ×10 <sup>9</sup> /l | 70.6±11.6      | 71.2±12.2   | 69.8±10.9   | 0.694  |
| Lymphocytes, ×10 <sup>9</sup> /l | 16.9 (13.4)    | 16.5 (14.6) | 19.9 (15.7) | 0.512  |
| Monocytes, ×10 <sup>9</sup> /l   | 7.1 (4.7)      | 6.8 (3.6)   | 7.7 (4.1)   | 0.194  |
| Platelets, ×10 <sup>9</sup> /l   | 228.1±58.5     | 229.8±60.9  | 225.7±56.5  | 0.817  |
| Total cholesterol, mg/dl         | 194.0±38.4     | 192.6±35.1  | 195.9±43.4  | 0.777  |
| LDL, mg/dl                       | 131 (30)       | 136 (41)    | 130 (30)    | 0.927  |
| HDL, mg/dl                       | 37.2±8.2       | 37.8±10.1   | 36.4±4.7    | 0.555  |
| Triglycerides, mg/dl             | 146 (90)       | 132.5 (110) | 158 (85)    | 0.662  |
| Creatinine, mg/dl                | 1.0±0.2        | 1.0±0.2     | 1.0±0.3     | 0.779  |
| hs-CRP, mg/l                     | 16 (15.8)      | 12.5 (14)   | 20 (17.2)   | 0.013* |
| Discharge therapy                |                |             |             |        |
| ACE/ARB                          | 38 (84.4)      | 22 (84.6)   | 16 (84.2)   | 0.999  |
| Beta blockers                    | 33 (73.3)      | 19 (73.1)   | 14 (73.7)   | 0.999  |
| Statins, n (%)                   | 42 (93.3)      | 24 (92.3)   | 18 (94.7)   | 0.999  |

Data are mean±standard deviation, median (IQR), or number (%). cTn-I, cardiac troponin I; WBCs, white blood cells; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; RR, reverse remodeling; AR, adverse remodeling; \*, considered statistically significant (p<0.05.).

Table 2. Results of cardiac magnetic resonance imaging

| Variables         | 14 days post-MI |            |       | 6th month post-MI |            |         | Δp      |
|-------------------|-----------------|------------|-------|-------------------|------------|---------|---------|
|                   | Remodeling      |            | p     | Remodeling        |            | p       |         |
|                   | RR              | AR         |       | RR                | AR         |         |         |
|                   | n=26            | n=19       |       | n=26              | n=19       |         |         |
| LVEF, %           | 45.8±10         | 48.5±10.5  | 0.377 | 50.5±8.0          | 44.3±10.4  | 0.030*  | <0.001* |
| LVEDV, ml         | 166.2±35.9      | 158.8±28.3 | 0.458 | 144.7±31.0        | 186.1±33.1 | <0.001* | <0.001* |
| LVESV, ml         | 93.5 (75)       | 97 (72)    | 0.671 | 74.5 (68)         | 107 (84)   | 0.012*  | <0.001* |
| Stroke volume, ml | 74.7±8.6        | 76.2±16.4  | 0.692 | 75.5±11.5         | 73.3±16.9  | 0.605   | 0.019*  |
| CO, ml/min        | 4.5±0.8         | 5.1±1.2    | 0.053 | 4.9±0.9           | 4.8±1.5    | 0.789   | 0.014*  |
| CI, ml/min/m²     | 2.5±0.4         | 2.7±0.5    | 0.126 | 2.7±0.5           | 2.6±0.5    | 0.442   | 0.012*  |

Data are mean±standard deviation or median (IQR). CI, cardiac index; CO, cardiac output; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume; RR, reverse remodeling; AR, adverse remodeling. \*, considered statistically significant (p<0.05.).



  
**эдарби®**  
азилсартана медоксомил  
40 мг • 80 мг таблетки

**РАННЕЕ  
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**

МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ ЗНАЧИМЫЙ  
ЭФФЕКТ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ<sup>1-4</sup>

**ПРЕВОСХОДИТ  
ДРУГИЕ САРТАНЫ\***  
В СНИЖЕНИИ АД<sup>1-4</sup>

**СТАБИЛЬНЫЙ  
КОНТРОЛЬ АД**  
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ<sup>1-4</sup>

  
STADA  
Наша миссия – ваше здоровье

**УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО\*\***



\*Валсартан, олмесартан. \*\*Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олмесартан 40 мг<sup>3,4</sup>.

Информация для специалистов здравоохранения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014. 2. Bakris G., et al. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472. 4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

**Сокращенная информация по применению**

**Торговое название:** Эдарби®.

**Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил.

**Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг.

**Показания к применению:** эссенциальная гипертензия.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный прием препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения).

**Способ применения и дозы:** внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг

1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приема очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

**Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отеки.

**Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.**

**С осторожностью:** тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояние,

сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет.

**Срок годности:** 3 года. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту.

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

АО «Нижфарм», Россия, 603950,  
г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.  
Тел.: +7 (831) 278 80 88,  
E-mail: med@stada.ru.  
www.stada.ru

Дата выхода материала октябрь 2021 г. 100822

**Table 3.** Concentrations of cytokines among RR and AR groups

| Variables    | Remodeling | First day post-MI |         | 14 days post-MI |       | P <sub>time</sub> | Δp      |
|--------------|------------|-------------------|---------|-----------------|-------|-------------------|---------|
|              |            | Median (IQR)      | p       | Median (IQR)    | p     |                   |         |
| IL-10, pg/ml | RR = 26    | 9.7 (6.3)         | <0.001* | 11.3 (3.2)      | 0.646 | 0.611             | <0.001* |
|              | AR = 19    | 17.6 (8.1)        |         | 10.4 (4.7)      |       | <0.001*           |         |
| IL-19, pg/ml | RR = 26    | 28.7 (7.4)        | <0.001* | 30.3 (4.9)      | 0.670 | 0.574             | 0.002*  |
|              | AR = 19    | 36.9 (11.7)       |         | 29.1 (7.7)      |       | 0.002*            |         |
| IL-26, pg/ml | RR = 26    | 47.8 (22.7)       | <0.001* | 51.1 (24.8)     | 0.936 | 0.600             | <0.001* |
|              | AR = 19    | 90.7 (62.3)       |         | 50.9 (12)       |       | <0.001*           |         |

Data are median (IQR). p<sub>time</sub>, 1<sup>st</sup> day vs 2<sup>nd</sup> week within remodeling groups;  
 Δp, 1<sup>st</sup> day vs 14 days post-MI between the remodeling groups (RR vs AR); IL, interleukin;  
 RR, reverse remodeling; AR, adverse remodeling; \*, considered statistically significant (p<0.05.).

Multivariable regression analysis including IL-10, IL-19, and IL-26 cytokines on the first day post-MI (Model I) revealed IL-10 as an independent predictor of RR. According to this analysis, an increase of 1 pg/ml in the concentration of IL-10 would decrease the odds of RR by 1.32-fold (OR=0.76, p=0.035). In addition, the regression model in which changes in post-MI cytokine concentrations (Model II) were included showed that a 1% increase in ΔIL-10 increased the odds of RR by 1.07-fold (OR=1.07, p=0.007). Besides, the model II exhibited a higher goodness of fit compared to Model I (Model I Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0.43 vs Model II Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0.54) (Table 4).

There was a positive correlation between IL-10 concentration and LVEF levels, and a negative correlation between LVEDV in both RR and AR groups (Table 5).

## Discussion

In this study, at the first day post-MI, the concentration of anti-inflammatory cytokines was higher in the AR group than in the RR group. There was a significant decrease in the concentration of anti-inflammatory cytokines at the 14 days compared to first day post-MI in the AR group. However, no significant decrease was observed in the RR

group. Multivariable regression analysis revealed that an increase of IL-10 on the first day post-MI was related to reduced the odds of RR. On the other hand, multivariable regression analysis showed that a 1% increase in the change of IL-10 concentration increased the odds of RR by 1.07-fold. The regression model in which changes in post-MI cytokine concentrations exhibited a higher goodness of fit.

In acute STEMI, the process of cardiac repair is molded by the degree of inflammation, oxidative stress, and hemodynamic changes after ischemia. The lower are these risk factors and the higher are the concentrations of antioxidant molecules and anti-inflammatory markers, the higher will be the probability of developing RR. In comparison, the likelihood of developing AR will be greater if there is an excessive inflammatory response and increased reactive oxidant radicals in the presence of a weak antioxidant balance and a weak anti-inflammatory response [25]. A study by Meng et al. [26] assessed whether amniotic mesenchymal stem cells (AMM/I) regulated by the IL-10 gene contributed to LV function and remodeling after acute MI. They found that AMM/I produced by gene regulation suppresses severe pro-inflammatory responses by its effects on post-

**Table 4.** Regression analysis of the effects of cytokines on reverse remodeling

| Follow-up             | Cytokines | Univariable |              |        | Multivariable                             |              |        |
|-----------------------|-----------|-------------|--------------|--------|-------------------------------------------|--------------|--------|
|                       |           | OR          | 95% CI       | p      | OR                                        | 95% CI       | p      |
|                       |           |             | Lower; upper |        |                                           | Lower; upper |        |
| Model I (First day)   | IL-10     | 0.69        | 0.56; 0.86   | 0.001* | 0.76                                      | 0.59; 0.98   | 0.035* |
|                       | IL-19     | 0.79        | 0.68; 0.92   | 0.003* | -                                         | -            | -      |
|                       | IL-26     | 0.91        | 0.87; 0.97   | 0.002* | -                                         | -            | -      |
|                       |           |             |              |        | Nagelkerke R <sup>2</sup> =0.43; p<0.001* |              |        |
| Model II (Change (Δ)) | IL-10     | 1.06        | 1.03; 1.10   | 0.001* | 1.07                                      | 1.02; 1.12   | 0.007* |
|                       | IL-19     | 1.05        | 1.01; 1.08   | 0.013* | -                                         | -            | -      |
|                       | IL-26     | 1.07        | 1.03; 1.12   | 0.001* | -                                         | -            | -      |
|                       |           |             |              |        | Nagelkerke R <sup>2</sup> =0.54; p<0.001* |              |        |

Reference group: adverse remodeling. All analysis were adjusted for age, sex, and smoking, comorbidities, symptom to balloon time, troponin concentrations, hs-CRP and cardiac output. Model I included cytokine concentrations measured on day 1 post-MI. Model II included changes in cytokine concentrations from day 1 to day 14 post-MI. IL, interleukin; OR, odds ratio; CI, confidence interval;

\*, considered statistically significant (p<0.05).

Table 5. Relationship between IL-10 superfamily concentrations and CMR measurements

| Groups | Cytokines           | 14 days post-MI |       |        |       |        |       | Change ( $\Delta$ ) |        |        |        |        |        |
|--------|---------------------|-----------------|-------|--------|-------|--------|-------|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|        |                     | LVEF            |       | LVEDV  |       | LVESV  |       | LVEF                |        | LVEDV  |        | LVESV  |        |
|        |                     | r               | p     | r      | p     | r      | p     | r                   | p      | r      | p      | r      | p      |
| AR     | First day post-MI   |                 |       |        |       |        |       |                     |        |        |        |        |        |
|        | IL-10               | -0.221          | 0.420 | -0.009 | 0.970 | 0.061  | 0.803 | 0.485               | 0.035  | -0.512 | 0.027* | -0.421 | 0.049* |
|        | IL-19               | -0.123          | 0.616 | 0.080  | 0.746 | -0.129 | 0.599 | 0.415               | 0.042* | -0.447 | 0.038* | -0.342 | 0.139  |
|        | IL-26               | -0.052          | 0.833 | -0.038 | 0.878 | -0.043 | 0.861 | 0.417               | 0.040* | -0.435 | 0.045* | -0.344 | 0.142  |
|        | 14 days post-MI     |                 |       |        |       |        |       |                     |        |        |        |        |        |
|        | IL-10               | -0.158          | 0.517 | -0.122 | 0.618 | 0.013  | 0.959 | 0.046               | 0.852  | -0.023 | 0.926  | 0.081  | 0.742  |
|        | IL-19               | -0.073          | 0.765 | -0.102 | 0.679 | 0.013  | 0.957 | 0.209               | 0.290  | -0.259 | 0.284  | -0.119 | 0.627  |
|        | IL-26               | -0.208          | 0.440 | 0.018  | 0.940 | 0.229  | 0.469 | 0.267               | 0.269  | -0.117 | 0.634  | 0.146  | 0.551  |
|        | Change ( $\Delta$ ) |                 |       |        |       |        |       |                     |        |        |        |        |        |
|        | IL-10               | 0.143           | 0.559 | -0.116 | 0.637 | -0.039 | 0.872 | 0.441               | 0.047* | -0.558 | 0.015* | -0.394 | 0.122  |
|        | IL-19               | 0.039           | 0.874 | -0.089 | 0.718 | 0.100  | 0.684 | 0.382               | 0.117  | -0.440 | 0.040* | -0.314 | 0.167  |
|        | IL-26               | -0.132          | 0.591 | 0.051  | 0.836 | 0.205  | 0.399 | 0.422               | 0.048* | -0.437 | 0.045* | -0.321 | 0.146  |
| RR     | First day post-MI   |                 |       |        |       |        |       |                     |        |        |        |        |        |
|        | IL-10               | -0.108          | 0.600 | 0.079  | 0.701 | 0.044  | 0.830 | 0.487               | 0.030* | -0.509 | 0.019* | -0.398 | 0.050* |
|        | IL-19               | -0.100          | 0.626 | 0.025  | 0.902 | 0.023  | 0.911 | 0.433               | 0.040* | -0.486 | 0.025* | -0.340 | 0.155  |
|        | IL-26               | 0.193           | 0.346 | -0.113 | 0.581 | -0.187 | 0.359 | 0.426               | 0.046* | -0.459 | 0.037* | -0.345 | 0.138  |
|        | 14 days post-MI     |                 |       |        |       |        |       |                     |        |        |        |        |        |
|        | IL-10               | -0.246          | 0.184 | 0.299  | 0.137 | 0.292  | 0.148 | 0.275               | 0.175  | -0.264 | 0.318  | -0.207 | 0.389  |
|        | IL-19               | -0.250          | 0.218 | 0.247  | 0.223 | 0.255  | 0.209 | 0.242               | 0.233  | -0.189 | 0.667  | -0.171 | 0.630  |
|        | IL-26               | -0.283          | 0.161 | 0.248  | 0.181 | 0.290  | 0.151 | 0.160               | 0.436  | -0.288 | 0.303  | -0.156 | 0.448  |
|        | Change ( $\Delta$ ) |                 |       |        |       |        |       |                     |        |        |        |        |        |
|        | IL-10               | -0.154          | 0.452 | 0.125  | 0.543 | 0.183  | 0.372 | 0.406               | 0.050* | -0.495 | 0.019* | -0.322 | 0.114  |
|        | IL-19               | -0.069          | 0.739 | 0.160  | 0.435 | 0.164  | 0.422 | 0.359               | 0.107  | -0.402 | 0.042* | -0.346 | 0.107  |
|        | IL-26               | -0.283          | 0.133 | 0.290  | 0.149 | 0.285  | 0.164 | 0.346               | 0.119  | -0.418 | 0.039* | -0.353 | 0.098  |

IL, interleukin; RR, reverse remodeling; AR, adverse remodeling; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVESV, left ventricular end-systolic volume.

MI angiogenesis and prevents AR, and that AMM/I has a cardioprotective effect. During the post-MI period of 30 patients with acute coronary syndrome, a positive correlation between IL-8 concentration and LV systolic volume was found. IL-10 concentration correlated negatively with LV end diastolic diameter and with left atrial volume [25]. Falcao et al. [27] determined that IL-10 concentrations produced using whole blood cultures in the 72<sup>nd</sup>-hr post-MI were negatively correlated with LVEDV and LVESV. A study in mice demonstrated that endogenous IL-10 released from leukocytes during acute MI exerted a cardioprotective action by associated with of endothelial progenitor cells in bone marrow [28].

In a study in rats, the animals were given recombinant IL-10 treatment during acute MI [29]. This treatment significantly contributed to cardiac RR in the post-MI period in rats. In a Korean study [30], IL-10 knockout mice and wild-type mice were given angiotensin II infusions for a week. After this procedure, cardiac function was significantly decreased in the IL-10 knockout mice compared to the wild-type mice. The researchers suggested that IL-10 plays a protective role against angiotensin II-induced cardiac remodeling.

Based on the above findings, it can be postulated that IL-10 decreased the progression to AR by reducing excessive inflammatory responses in the post-MI period. Correlation analysis showed that increased IL-10 concentration was associated with increased LVEF levels and decreased LVEDV levels in both the RR and AR groups. This suggests that increases in IL-10 concentrations in the post-MI period are cardioprotective. Meng et al. [26] detected of IL-10 concentration in heart tissues after 3 days in AMM/I mice. They found that the not significant improvement in LV function at 2 weeks, but significant improvement in EF at 4 weeks. Falcao et al. [27] measured IL-10 concentrations 72 hours after the onset of symptoms, and LV volumes 24–96 hours and 10–14 weeks after admission. They found that the a negative correlation between IL-10 concentration and changes in LV volume indices. The results of the correlation analysis in our study showed that there was no correlation between the cytokine concentrations at the first day post-MI and LVEF and LV volumes at the 14 days pos-MI, which were in line with the literature. These findings suggest that the cardioprotective effect of IL-10 may be in the long run.

On the other hand, in our study and similar to the studies cited above, CRP levels were higher in the AR group than

in the RR group on the first day post-MI. At the same time, the IL-10 concentration measured was higher in the AR group compared to the RR group. This suggests that the excessive of IL-10 concentration measured in the AR group may be associated with an excessive inflammatory response. The presence of excessively increased IL-10 concentration on the first day post-MI in the AR group explain the association of high IL-10 concentration with a reduced the odds of RR in the model I regression analysis. Besides, there was a significant decrease in the concentration of IL-10 at the 14 days compared to first day post-MI in the AR group. IL-10 concentration did not change in the RR group. As a reflection of this findings, model II regression analysis revealed that the increased concentration of  $\Delta$ IL-10 in the post-MI periods was increased the odds of RR.

A main finding of recent studies has been that IL-19 has a protective effect on cardiovascular structures due to its anti-inflammatory actions [29, 30]. In a study conducted in mice by Ellison et al. [15], IL-19 treatment was shown to inhibit atherosclerosis by alleviating inflammation in bone marrow-derived macrophages, endothelial cells, and vascular smooth muscle cells. In a Chinese study [31], exogenous IL-19 was given to mice that had undergone MI. IL-19 decreased MI and apoptosis by increasing heme oxygenase-1 activity and by decreasing malondialdehyde formation. As a result, it appeared that IL-19 would decrease acute ischemic damage and increase survival in mice. In our study, the IL-19 concentration was higher in the AR group compared to the RR group on first day post-MI. While there was a significant decrease in the IL-19 concentration in the AR group from the first day to the 14 days post-MI, in the RR group, although not significant, there was an partial increase in the IL-19 concentration from the first day to the 14 days post-MI. These findings suggest that IL-19 has a cardioprotective effect. Although this effect is related to the anti-inflammatory actions of IL-19, it may also be associated with IL-19-induced increase in the concentration of IL-10, a cardioprotective cytokine [32].

We have not found any studies on the role of IL-26, a recently discovered member of the IL-10 subfamily, in cardiac remodeling. However, its roles in the pathogenesis of autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, psoriasis, and colitis have been studied. In our study, the IL-26 concentration was significantly higher in the AR group on

the first day post-MI, and a significant decrease in IL-26 concentration was observed in this group at the 14 days post-MI. In the RR group, although not significant, an partial increase was observed in the concentration of IL-26 from the first day to the 14 days post-MI. In light of these findings, we can postulate that the persistently high concentration of IL-26, an anti-inflammatory cytokine, for 14 days post-MI in the RR group was responsible for cardioprotective effect.

The main limitations of this study are its cross-sectional design and the small size of the study population. In this study, we evaluated only the relationships between systemic concentrations of anti-inflammatory cytokines and cardiac remodeling. Evaluation of anti-inflammatory cytokines in cardiac tissue and their relationship with pathological findings in the post-MI period would have made this study stronger.

## Conclusion

Cardiac remodeling occurs as a result of inflammatory/anti-inflammatory homeostasis that develops after STEMI. We found that anti-inflammatory cytokine concentrations were higher in the AR group in the post-MI period and this elevation was not sustained and significantly decreased for the 14 days post-MI. In the RR group, we determined that the rise of anti-inflammatory cytokine concentrations in the post-MI period was permanent for the 14 days post-MI. As a reflection of this findings, stable IL-10 concentration may play a role the improvement of cardiac functions.

## Authors' Contribution

FE, EK and EN conceived and designed the work. GK, contributed to data acquisition. OK and OY, analyzed, and interpreted the data. FE drafted the manuscript. EN and EK revised the manuscript critically for important intellectual content.

## Funding

This work was supported by the Ministry of Health of the Republic of Turkey. Grant number: 2015/SA-GEM-2/001.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 07/07/2021**

## REFERENCES

1. Gullestad L, Ueland T, Vinje LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology*. 2012;122(1):23–35. DOI: 10.1159/000338166
2. Khaper N, Bryan S, Dhingra S, Singal R, Bajaj A, Pathak CM et al. Targeting the Vicious Inflammation–Oxidative Stress Cycle for the Management of Heart Failure. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010;13(7):1033–49. DOI: 10.1089/ars.2009.2930
3. Frangogiannis NG. The Immune System and the Remodeling Infarcted Heart: Cell Biological Insights and Therapeutic Opportunities. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;63(3):185–95. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000003
4. Kain V, Prabhu SD, Halade GV. Inflammation revisited: inflammation versus resolution of inflammation following myocardial infarction. *Basic Research in Cardiology*. 2014;109(6):444. DOI: 10.1007/s00395-014-0444-7



# ОССН

Общество Специалистов по  
Сердечной Недостаточности

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



500 руб.\*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

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

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



500 руб.\*

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

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

## Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

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



500 руб.\*

Арутюнов Г.П.

## Монография «Этюды дифференциального диагноза»

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

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

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

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

5. Jung M, Ma Y, Iyer RP, DeLeon-Pennell KY, Yabluchanskiy A, Garrett MR et al. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation. *Basic Research in Cardiology*. 2017;112(3):33. DOI: 10.1007/s00395-017-0622-5
6. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(1):e20190418. DOI: 10.1084/jem.20190418
7. Krishnamurthy P, Rajasingh J, Lambers E, Qin G, Losordo DW, Kishore R. IL-10 Inhibits Inflammation and Attenuates Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction via Activation of STAT3 and Suppression of HuR. *Circulation Research*. 2009;104(2):e9–18. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.188243
8. Calegari L, Nunes RB, Mozzaquattro BB, Rossato DD, Dal Lago P. Exercise training improves the IL-10/TNF- $\alpha$  cytokine balance in the gastrocnemius of rats with heart failure. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2018;22(2):154–60. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.09.004
9. Dhingra S, Sharma AK, Singla DK, Singal PK. p38 and ERK1/2 MAPKs mediate the interplay of TNF- $\alpha$  and IL-10 in regulating oxidative stress and cardiac myocyte apoptosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007;293(6):H3524–31. DOI: 10.1152/ajpheart.00919.2007
10. Jones SP, Trocha SD, Lefer DJ. Cardioprotective actions of endogenous IL-10 are independent of iNOS. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;281(1):H48–52. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.H48
11. Gallagher G, Dickensheets H, Eskdale J, Izotova L, Mirochnitchenko O, Peat J et al. Cloning, expression and initial characterisation of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10). *Genes & Immunity*. 2000;1(7):442–50. DOI: 10.1038/sj.gene.6363714
12. Oral HB, Kottenko SV, Yilmaz M, Mani O, Zumkehr J, Blaser K et al. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26. *European Journal of Immunology*. 2006;36(2):380–8. DOI: 10.1002/eji.200425523
13. Logsdon NJ, Deshpande A, Harris BD, Rajashankar KR, Walter MR. Structural basis for receptor sharing and activation by interleukin-20 receptor-2 (IL-20R2) binding cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(31):12704–9. DOI: 10.1073/pnas.1117551109
14. Dumoutier L, Leemans C, Lejeune D, Kottenko SV, Renauld J-C. Cutting Edge: STAT Activation By IL-19, IL-20 and mda-7 Through IL-20 Receptor Complexes of Two Types. *The Journal of Immunology*. 2001;167(7):3545–9. DOI: 10.4049/jimmunol.167.7.3545
15. Ellison S, Gabunia K, Kelemen SE, England RN, Scalia R, Richards JM et al. Attenuation of Experimental Atherosclerosis by Interleukin-19. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(10):2316–24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301521
16. Bruns DR, Ghinea AR, Ghinea CV, Azuma Y-T, Watson PA, Autieri MV et al. Interleukin-19 is cardioprotective in dominant negative cyclic adenosine monophosphate response-element binding protein-mediated heart failure in a sex-specific manner. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(8):673–84. DOI: 10.4330/wjc.v9.i8.673
17. Stephen-Victor E, Fickenscher H, Bayry J. IL-26: An Emerging Pro-inflammatory Member of the IL-10 Cytokine Family with Multifaceted Actions in Antiviral, Antimicrobial, and Autoimmune Responses. *PLOS Pathogens*. 2016;12(6):e005624. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005624
18. Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, De Toni EN, Goke B, Diepolder HM et al. The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation. *Gut*. 2009;58(9):1207–17. DOI: 10.1136/gut.2007.130112
19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581–98. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.001
20. 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
21. Reindl M, Reinstadler SJ, Tiller C, Feistritz H-J, Kofler M, Brix A et al. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *European Radiology*. 2019;29(5):2330–9. DOI: 10.1007/s00330-018-5875-3
22. Bulluck H, Go YY, Crimi G, Ludman AJ, Rosmini S, Abdel-Gadir A et al. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):26. DOI: 10.1186/s12968-017-0343-9
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972;18(6):499–502. PMID: 4337382
24. Bohnen S, Avanesov M, Jagodzinski A, Schnabel RB, Zeller T, Karakas M et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in the prospective, population-based, Hamburg City Health cohort study: objectives and design. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018;20(1):68. DOI: 10.1186/s12968-018-0490-7
25. Zarrouk-Mahjoub S, Zaghdoudi M, Amira Z, Chebi H, Khabouchi N, Finsterer J et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:632–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.073
26. Meng D, Han S, Jeong IS, Kim SW. Interleukin 10–Secreting MSCs via TALEN-Mediated Gene Editing Attenuates Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2019;52(4):728–41. DOI: 10.33594/000000051
27. Falcao RA, Christopher S, Oddi C, Reznikov L, Grizzard JD, Abouzaki NA et al. Interleukin-10 in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2014;172(1):e6–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.126
28. Burchfield JS, Iwasaki M, Koyanagi M, Urbich C, Rosenthal N, Zeiher AM et al. Interleukin-10 From Transplanted Bone Marrow Mononuclear Cells Contributes to Cardiac Protection After Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2008;103(2):203–11. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.178475
29. Qi L, Zhang J, Wu K, Shi S, Ji Q, Miao H et al. IL-19 as a Biomarker for the Severity of Acute Myocardial Infarction. *Archives of Medical Research*. 2020;51(2):160–6. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.01.007
30. England RN, Autieri MV. Anti-Inflammatory Effects of Interleukin-19 in Vascular Disease. *International Journal of Inflammation*. 2012;2012:253583. DOI: 10.1155/2012/253583
31. An W, Yu Y, Zhang Y, Zhang Z, Yu Y, Zhao X. Exogenous IL-19 attenuates acute ischaemic injury and improves survival in male mice with myocardial infarction. *British Journal of Pharmacology*. 2019;176(5):699–710. DOI: 10.1111/bph.14549
32. Azuma Y-T, Matsuo Y, Kuwamura M, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ et al. Interleukin-19 protects mice from innate-mediated colonic inflammation: Inflammatory Bowel Diseases. 2010;16(6):1017–28. DOI: 10.1002/ibd.21151

## THE IMPACT OF ATRIAL FLOW REGULATOR IMPLANTATION ON HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Background</i>           | Left atrial decompression has emerged a new option to treat patients with heart failure and dyspnea at rest or during exercise. Here we report the impact of atrial flow regulator (AFR) implantation on hemodynamic parameters in patients at our center with heart failure and with reduced (HFrEF) or with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF).                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Material and methods</i> | The PRELIEVE trial is designed to assess the safety and efficacy of the AFR in patients with HFrEF or HFpEF. Patients with left ventricular end-diastolic pressure $\geq 15$ mmHg at rest or $\geq 25$ mmHg during exercise and with an ejection fraction $\geq 15\%$ were enrolled. Echocardiographic data, 6-min walking distance, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, and brain natriuretic peptide levels were assessed pre- and post-AFR implantation and at 3 mos. Invasive hemodynamic assessments were also performed pre- and post-AFR implantation and at 3 mos. |
| <i>Results</i>              | 27 (69.2%) patients with HFrEF and 12 (30.8%) patients with HFpEF at our center were enrolled in this study. A significant decrease was observed in pulmonary arterial wedge pressure regardless of EF ( $p=0.007$ for HFrEF and $p=0.03$ for HFpEF). No significant difference of mean pulmonary arterial pressure, right arterial pressure and cardiac output (CO) existed at 3 months compared with pre-implantation baseline values.                                                                                                                                         |
| <i>Conclusion</i>           | AFR implantation led to decrease in left ventricle filling pressure without the deleterious impact on CO and right heart function regardless of ejection fraction.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Keywords</i>             | Atrial flow regulator; diuretics; device; dyspnea; edema; heart failure; interatrial shunt; quality of life                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>For citations</i>        | Bakhshaliyev Nijad, Ozdemir Ramazan. The impact of atrial flow regulator implantation on hemodynamic parameters in patients with heart failure. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(10):71–80. [Russian: Бахшалиев Ниджад, Оздемир Рамазан. Влияние имплантации устройства для регуляции предсердного кровотока на параметры гемодинамики у пациентов с сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2021;61(10):71–80]                                                                                                                                                            |
| <i>Corresponding author</i> | Bakhshaliyev Nijad. E-mail: bnijad@bezmialem.edu.tr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

### Introduction

Increased left atrial pressure (LAP) secondary to elevated left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) leads to pulmonary congestion that is responsible for dyspnea at rest or during exercise in patients with heart failure and with reduced (HFrEF) or preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) [1]. Decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) in HFrEF and impaired myocardial relaxation in HFpEF cause elevated LVEDP and LAP [2, 3]. Diuretics and vasodilators are used to reduce LVEDP and LAP [4], but as heart failure progresses, the effects of medical therapy abate. The prevalence of HF is 1–2% in the general population and reaches >10% in persons aged 70 and older [5]. Given the high prevalence of HF in the older population, drug-resistant scenarios are inevitable.

Recently, several novel device implants to treat heart failure symptoms using left atrial decompression have been tested successfully. They include the Ventura device (V-Wave Ltd., Or Akiva, Israel), the IASD (Corvia Inc., Tewksbury, MA, USA), the AFR (Occlutech, Schaffhausen, Switzerland), and the Transcatheter Atrial Shunt System (a left atrium-to-coronary sinus shunt device by Edwards

Lifesciences, Irvine, California). The latter device is placed by atriotomy, whereas the other three devices are deployed in the interatrial septum. The IASD has been investigated in HFpEF patients [6, 7], and the Ventura device was tested in patients with HFrEF [8]. Both devices were proven to be safe and showed initial beneficial hemodynamic and clinical outcomes. Last year, 3-mos results of the PRELIEVE trial in both HFrEF and HFpEF patients were published in Eurointervention [9]. All three interatrial shunting devices are approved (CE-marked) for use in patients with HF.

These devices create passive left atrial decompression. In a computer simulation study, an 8-mm interatrial shunt, which was identical to the bAFR device shunt, shifted the left atrial pressure-volume loop leftward and downward [10]. This caused a minimal decrease in left ventricle output while mildly increasing right ventricle output. These results were coupled with a marked reduction in pulmonary artery wedge pressure (PAWP) ( $\sim 3$  mmHg at rest and  $\sim 11$  mmHg at peak exercise). Right atrial and pulmonary artery pressures did not significantly increase. The effects of interatrial shunt on pulmonary hemodynamics have been investigated in a preclinical study [11]. That study

demonstrated the favorable effects of creating an interatrial shunt on pulmonary hemodynamics in rats with HFpEF.

Here we report the hemodynamic changes following AFR implantation at 3 mos in patients with HFrEF and HFpEF.

## Material and methods

PRELIEVE is a non-randomized, prospective, multi-center, open label pilot study of the AFR. PRELIEVE has been approved by local and national ethics committees, and 19 clinical centers in Turkey, Belgium and Germany are part of the study. Prior to patient recruitment study protocol was approved by sponsor and local ethic committee in Bezmialem Vakif University (Date:29/03/2017, No: 71306642-050.01.04).

Quality of life (QoL, assessed by the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)), New York Heart Association (NYHA) class, 6-min walking distance (6MWD), and transthoracic echocardiography (TTE) parameters are assessed during follow-up according to the protocol (Figure 1).

HFrEF and HFpEF patients were enrolled in the study. Patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) equal to or greater than 15% and less than 40%, and with documented elevated left ventricular filling pressure (PAWP  $\geq 15$  mmHg at rest or  $\geq 25$  mmHg during exercise) were included in the HFrEF group. Patients with LVEF equal to or greater than 40% and with documented elevated left ventricular filling pressure were included in the HFpEF group. Inclusion and exclusion criteria are summarized in Table 1.

The study follow-up period was planned to be completed in 12 m and consisted of eight clinical visits, i.e., screening, implantation, and six follow-up visits. 6MWD performance and QoL (KCCQ) were assessed after 1, 3, 6, and 12 mos. Transesophageal echocardiography (TEE) and right heart catheterization were performed at the 3-mon follow up visit. The study is ongoing. We reported here 3-month data.

The primary safety endpoint was the presence of serious adverse device effects (SADEs) at 3 mos, SADEs were defined as device dislocation or embolization, device-related injury of mitral or tricuspid valve, device-related intractable

**Table 1. Inclusion and exclusion criteria**

| Inclusion criteria (All criteria had to be fulfilled) |                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                     | Age $\geq 18$ yrs                                                                                                                                                      |
| 2                                                     | NYHA class III/IV                                                                                                                                                      |
| 3                                                     | Under medical treatment (according to ESC guidelines) at least 6 mos                                                                                                   |
| 4                                                     | History of hospitalization due to symptomatic heart failure in the last 12 mos                                                                                         |
| 5                                                     | Non-significant (moderate-to-severe) valvular heart diseases (aortic stenosis, mitral regurgitation and stenosis)                                                      |
| 6                                                     | Controlled arrhythmia with heart rate $\leq 110$ bpm                                                                                                                   |
| 7                                                     | Life expectancy $\geq 1$ yr                                                                                                                                            |
| 8                                                     | Undergone successful balloon atrial septostomy and patient in stable condition                                                                                         |
| 9                                                     | Left ventricular ejection fraction $\geq 15\%$ and $\leq 70\%$<br>– for LVEF $\geq 40\%$ : NT-pro-BNP $\geq 125$ pg/ml                                                 |
| 10                                                    | Elevated left ventricular filling pressures;<br>– PCWP/LVEDP $\geq 15$ mmHg and greater than CVP, at rest or<br>– PCWP $\geq 25$ mmHg, CVP $< 20$ mmHg during exercise |
| 11                                                    | Transseptal catheterization and transfemoral vein procedure determined to be accessible                                                                                |
| Exclusion criteria                                    |                                                                                                                                                                        |
| 1                                                     | Sepsis or any acute infections                                                                                                                                         |
| 2                                                     | History of allergic reaction to titanium/nickel, anticoagulation or antiaggregant                                                                                      |
| 3                                                     | Contrast media intolerance                                                                                                                                             |
| 4                                                     | Pregnancy and lactation                                                                                                                                                |
| 5                                                     | Occluded inferior vein cava                                                                                                                                            |
| 6                                                     | History of ASD and/or ASD repair or closure device in place                                                                                                            |
| 7                                                     | Intracardiac thrombus                                                                                                                                                  |
| 8                                                     | Unstable and intractable angina pectoris                                                                                                                               |
| 9                                                     | Right ventricular dysfunction, described as following:<br>– TAPSE $< 14$ mm<br>– RV volume $\geq$ LV volume<br>– PASP $> 70$ mmHg                                      |
| 10                                                    | Severe valve disease or mechanical valve prosthesis                                                                                                                    |
| 11                                                    | Congenital heart defect, large PFO with significant atrial septal aneurysm                                                                                             |
| 12                                                    | Mitral valve stenosis                                                                                                                                                  |
| 13                                                    | Resting heart rate $> 110$ bpm                                                                                                                                         |
| 14                                                    | Clinically relevant thrombocytopenia, thrombocytosis, leucopenia, anemia                                                                                               |
| 15                                                    | Unable to perform 6MWD test                                                                                                                                            |
| 16                                                    | Active malignancy                                                                                                                                                      |
| 17                                                    | Symptomatic carotid artery disease                                                                                                                                     |
| 18                                                    | Uncontrolled systolic blood pressure $> 170$ mmHg                                                                                                                      |
| 19                                                    | Severe lung disease                                                                                                                                                    |
| 20                                                    | History of TIA or stroke within 6 mos                                                                                                                                  |
| 21                                                    | Candidates to heart transplantation                                                                                                                                    |
| 22                                                    | Bleeding disorders (INR $> 2.0$ , thrombocytes $< 100\,000$ , hemoglobin $< 8.0$ g/dl)                                                                                 |
| 23                                                    | History of MI or PCI or CABG in last 3 mos or indication for coronary intervention                                                                                     |
| 24                                                    | CRT implantation within last 6 mos                                                                                                                                     |
| 25                                                    | Septic aneurysm                                                                                                                                                        |
| 26                                                    | Atrial septal thickness $> 10$ mm                                                                                                                                      |
| 27                                                    | HF due to hypertrophic or infiltrative cardiomyopathy                                                                                                                  |
| 28                                                    | Thromboembolic events within last 6 mos                                                                                                                                |
| 29                                                    | Dialysis or renal insufficiency requiring dialysis                                                                                                                     |

6MWD, 6-min walking distance; ASD, atrial septal defect; CABG, coronary artery bypass grafting; CRT, cardiac resynchronization therapy; CVP, central venous pressure; HF, heart failure; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; MI, myocardial infarction; PASP, pulmonary arterial systolic pressure; PCI, percutaneous coronary intervention; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PFO, patent foramen ovale; RV, right ventricular; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

**Figure 1. Brief review of the study protocol**

|                                      |                              |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Physical examination                 | (Day 7, 30, 90, 180, 360)    |
| Vital signs                          | (Day 1, 7, 30, 90, 180, 360) |
| Laboratory testing, included BNP     | (Day 7, 30, 90, 180, 360)    |
| Electrocardiography                  | (Day 7 and 90)               |
| 6-minutes walking test               | (Day 30, 90, 180, 360)       |
| Transthoracic echocardiography       | (Day 1, 7, 30, 180, 360)     |
| Transesophageal echocardiography     | (Day 90)                     |
| KCCQ                                 | (Day 30, 90, 180, 360)       |
| Right and Left Heart Catheterization | (Day 90)                     |

**Figure 2.** AFR device ex vivo in face (a) and side view (b)



arrhythmia, or any circumstance that required device removal. The secondary safety endpoints were the rate of all serious device events (SAE) and the presence of SADEs during 12 mos after implantation.

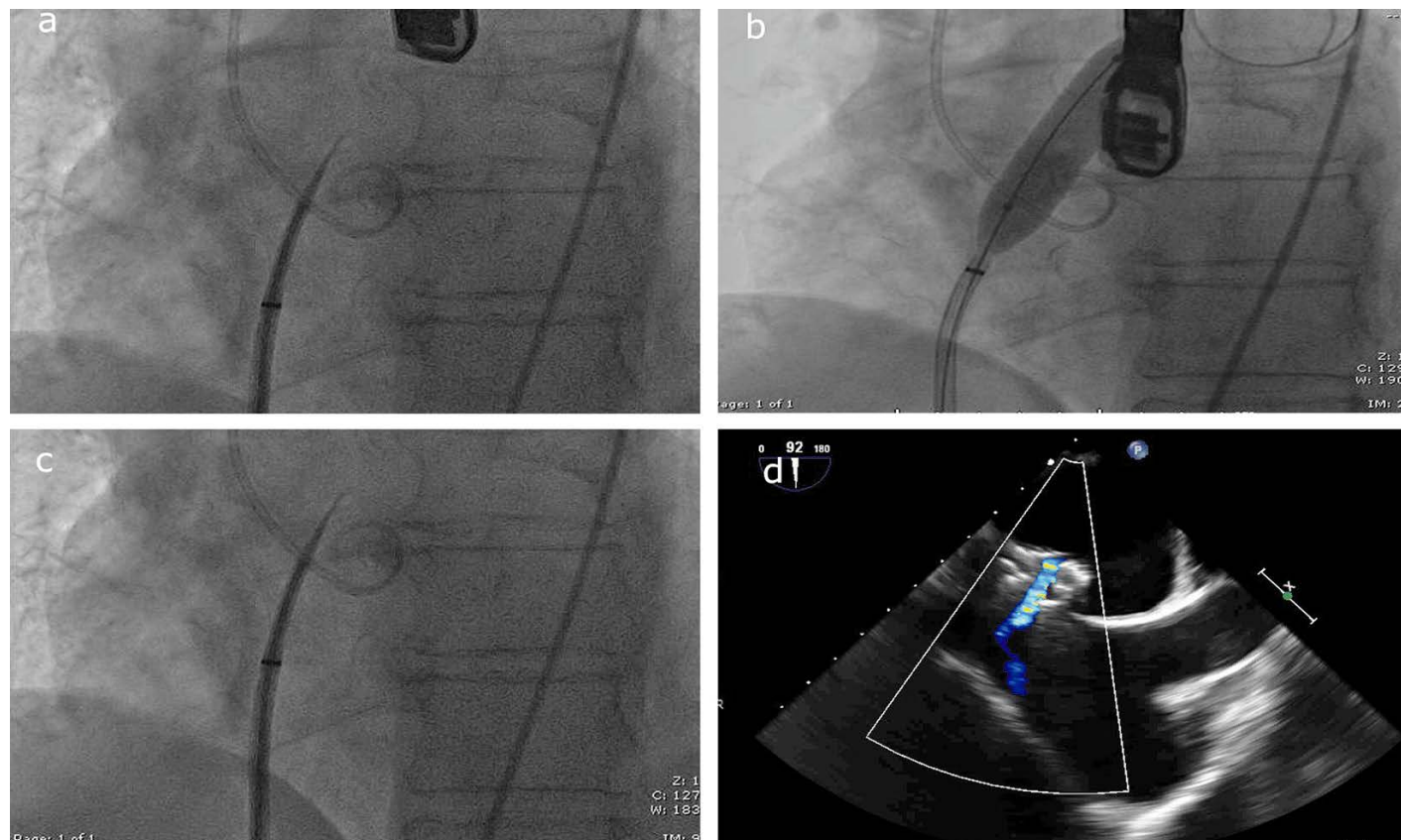
#### *AFR device description*

The AFR device is a self-expanding, double-disc, circular device made of nitinol wire mesh with «superelastic properties» (Figure 2). A waist with a central shunt connects the discs. A welded ball structure located on the proximal disc surface serves as an adapter for the pusher cable during implantation. The AFR is available with different waist-shunt diameters, waist heights and disc diameters to provide shunts of different diameters and to accommodate varying atrial septal anatomy. Depending on the size of the AFR, the manufacturer recommends using the Occlutech Delivery System (ODS) with sizes ranging from 8F to 14F.

#### *Procedural details*

The procedure began with local anesthesia and sedation. Right and left cardiac catheterizations were performed. PAWP, pulmonary artery and right heart chamber pressures, central venous, and aortic and left ventricular pressures were recorded. Blood samples for gas analysis were obtained. Cardiac output (CO), pulmonary and systemic vascular resistance were calculated. Hemodynamic findings were

**Figure 3.** Fluoroscopic view of the implantation procedure (a-c). Color Doppler view of implanted AFR device on TEE (d)



**Table 2.** Baseline characteristics of study population

| Variable                     | HFrEF patients, n=27 | HFpEF patients, n=12 |
|------------------------------|----------------------|----------------------|
| <i>Demographic features</i>  |                      |                      |
| Age, yrs                     | 68.3±7.1             | 70.6±7.2             |
| Gender, males                | 18 (66.7)            | 7 (58.3)             |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> , IQR | 26.61 (23.30–28.98)  | 29.07 (26.17–32.38)  |
| <i>Medical History</i>       |                      |                      |
| Hypertension                 | 18 (67)              | 9 (75)               |
| Dyslipidemia                 | 8 (30)               | 2 (17)               |
| Diabetes mellitus            | 10 (37)              | 7 (58)               |
| CAD                          | 13 (48)              | 7 (58)               |
| CABG                         | 1 (4)                | 2 (17)               |
| AF                           | 11 (41)              | 4 (33)               |
| COPD                         | 2 (7)                | 0 (0)                |
| Stroke                       | 0 (0)                | 0 (0)                |
| Thyroid disease              | 4 (15)               | 3 (25)               |
| <i>Medications</i>           |                      |                      |
| Beta- blockers               | 24 (89)              | 12 (100)             |
| MRA                          | 19 (70)              | 4 (33)               |
| ACEI/ARB                     | 15 (56)              | 10 (83)              |
| ARNI                         | 1 (4)                | 0 (0)                |
| Ivabradine                   | 3 (11)               | 0 (0)                |
| Digoxin                      | 7 (26)               | 2 (17)               |
| Statin                       | 7 (26)               | 4 (33)               |
| Oral nitrate                 | 6 (22)               | 4 (33)               |
| Warfarin                     | 2 (7)                | 0 (0)                |
| DOAC                         | 7 (26)               | 7 (58)               |
| Amiodarone                   | 8 (30)               | 4 (33)               |
| SSRI                         | 5 (19)               | 2 (17)               |

Data are mean±SD, median with 25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> interquartile range, or n (%). ACEI, angiotensin convertase enzyme inhibitory; AF- atrial fibrillation; ARB; angiotensin receptor blocker; ARNI-angiotensin receptor neprilysin inhibition; BMI; body mass index; CABG; coronary artery bypass grafting; CAD- coronary artery disease; COPD; chronic obstructive pulmonary disease; DOAC; direct oral anticoagulation; MRA; mineralocorticoid receptor antagonist; SSRI- selective serotonin receptor inhibition.

used to confirm subjects' study eligibility. Device sizing was performed according to hemodynamic and clinical data as well as atrial septal thickness (Figure 3). Transseptal puncture was performed with TEE guidance and under general anesthesia. After the transseptal puncture, unfractionated heparin was given intravenously to achieve an activated clotting time (ACT) >250 sec, and a stiff wire was placed in the left upper pulmonary vein. The puncture site in the septum was predilated by balloon inflation to a diameter 2 mm larger than the intended shunt, i.e., the AFR device diameter. After the AFR device was loaded onto the pusher, the AFR was advanced through the delivery sheath into the left atrium. Following appropriate positioning of the left atrial disc, the right atrial disc was deployed. Before

**Table 3.** Baseline clinical, laboratory and echocardiographic characteristics

| Variable                          | HFrEF patients, n=27 | HFpEF patients, n=12 |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| <i>Clinical features</i>          |                      |                      |
| NYHA III, n (%)                   | 25 (93)              | 11 (92)              |
| NYHA IV, n (%)                    | 2 (7)                | 1 (8)                |
| 6MWTd, m                          | 165 (982-31)         | 175 (105-280)        |
| KCCQ-OS                           | 59.53 (51.72–72.60)  | 54.96 (38.35–74.69)  |
| SBP, mmHg                         | 119 (106-130)        | 131 (112-154)        |
| DBP, mmHg                         | 72 (60-82)           | 70 (62-76)           |
| <i>Echocardiographic findings</i> |                      |                      |
| LVEF                              | 27.0 (21.0–31.3)     | 48.6 (40.5–55.8)     |
| LVED diameter, mm                 | 62.23 (53.93–70.25)  | 56.61 (51.50–61.00)  |
| LVES diameter, mm                 | 51.83 (43.53–57.88)  | 40.19 (33.72–48.30)  |
| Left atrial diameter, mm          | 41.0 (36.8–44.0)     | 42.0 (40.0–45.0)     |
| Mitral valve E/E' ratio           | 9.61 (5.98–11.84)    | 13.44 (8.81–17.44)   |
| TAPSE, cm                         | 2.24 (1.60–2.77)     | 2.17 (1.83–2.44)     |
| <i>Laboratory findings</i>        |                      |                      |
| Hemoglobin, g/dl                  | 13.45 (11.32–15.20)  | 12.61 (11.62–13.59)  |
| Serum creatinine, mg/dl           | 1.15 (0.92–1.45)     | 0.97 (0.82–1.08)     |
| eGFR, ml/min                      | 65.24 (43.50–81.37)  | 72.25 (64.00–82.74)  |
| BUN, mg/dl                        | 26.01 (19.40–30.89)  | 21.28 (14.49–26.64)  |
| Bilirubin, total, mg/dl           | 0.57 (0.26–0.95)     | 0.39 (0.22–0.67)     |
| BNP, pg/mL                        | 921 (147.85–1329.30) | 334 (117.10–239.4)   |

Data are median with 25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> interquartile range or n (%). 6MWTd, 6 min walking test distance; BNP, brain natriuretic peptide; DBP, diastolic blood pressure; BUN, blood urine nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration rate; KCCQ-OS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Score; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVED, left ventricular end-diastolic; LVES, left ventricular end-systolic; NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

releasing the device from its pusher, the Minnesota maneuver [10] was used to test device stability, and TEE was performed to confirm correct device position and patency. Following device placement, right and left heart catheterizations were repeated.

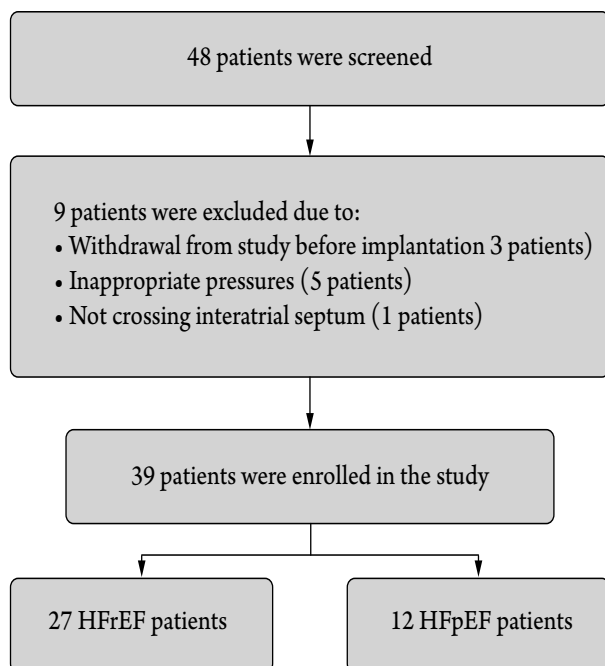
During the first 3 mos after implantation, patients received oral clopidogrel 75 mg and acetylsalicylic acid 100 mg OD. Thereafter, acetylsalicylic acid 100 mg OD was recommended for patients not on anticoagulation. If a patient needed anticoagulation for any reason, daily clopidogrel 75 mg was added. Standard endocarditis prophylaxis was administered during the procedure and for a minimum of 6 mos following implantation.

Table 4. Procedural characteristics

| Variable                                          | HFrEF patients  | HFpEF patients  |
|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| <i>Implantation success, n (%)</i>                |                 |                 |
| Device fenestration diameter                      |                 |                 |
| 8 mm                                              | 22 (82)         | 11 (92)         |
| 10 mm                                             | 5 (19)          | 1 (8)           |
| Device waist height                               |                 |                 |
| 5 mm                                              | 27 (100)        | 10 (83)         |
| 10 mm                                             | 0 (0)           | 2 (17)          |
| <i>Procedural duration</i>                        |                 |                 |
| Balloon atrial septostomy duration, min           | 10 (4-14)       | 9 (4-14)        |
| Device implantation duration, min                 | 4 (3-5)         | 4 (3-6)         |
| Overall catheterization duration, min             | 86 (70-103)     | 89 (71-105)     |
| Fluoroscopy time, min                             | 23 (18-27)      | 21 (16-27)      |
| Qp/Qs ratio immediately after implantation of AFR | 1.23±0.29, n=22 | 1.18±0.37, n=10 |
| Qp/Qs ratio at 3 mos                              | 1.32±0.39, n=22 | 1.12±0.32, n=10 |
| Left-to-right shunt flow at 3 mos                 | 22 (100)        | 10 (100)        |
| Periprocedural TEE                                | 25 (100)        | 12 (100)        |

Data are mean±SD, median with 25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> interquartile range, or n (%). AFR, atrial flow regulator; TEE, transesophageal echocardiography.

Figure 4. Flowchart of study population



### Statistical methods

Normally distributed continuous variables are reported as mean±standard deviation, skewed continuous variables are presented as median with interquartile ranges (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup>), and categorical variables are expressed as percentiles. Paired t-tests were used for group comparisons

if the paired means distribute normally, otherwise the Wilcoxon Signed Rank test was used. All statistical analyses were 2-tailed and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. All statistical analyses were performed with SPSS version 22.

## Results

### Study Populations and Baseline Characteristics

A flowchart showing patient enrollment is shown in Figure 4. A total of 48 patients were screened and 39 patients were enrolled in the study at our center. Twenty-seven (69.2%) patients were in the HFrEF group and 12 (30.8%) patients were in the HFpEF group. Eighteen (66.7%) HFrEF patients and 7 (58.3%) HFpEF patients were male. The median age of the HFrEF population was  $68.3 \pm 7.1$  yrs and  $70.6 \pm 7.2$  yrs in the HFpEF population. Additional study population information and characteristics are listed in Table 2.

### Procedural results

Procedural data are summarized in Table 3. Overall catheterization times were similar in both groups (HFrEF: 86 (70–103) min and HFpEF: 89 (71–105) min). The AFR device with an inner fenestration diameter of 8 mm (HFrEF: 81% and HFpEF: 92%) and a height of 5 mm (HFrEF: 100% and HFpEF: 83%) was used in most of the study population (Table 4). The final opening size was assessed by intra-procedural TEE in terms of device recoiling. We did not observe any recoiling of the devices. Left-to-right shunting through the device was documented immediately after deployment in all patients, and device patency was 100% at the 3-mo follow up, as assessed by TEE or TTE.

### Safety events at the 3-mo follow up examination

Safety data are summarized in Table 5. Adverse device effects were seen in two HFrEF patients (injection site reaction and paresthesia) and all had resolved. No adverse device events and deaths were seen in the HFpEF patients. One HFrEF patient died within 1 wk after device implantation due to pneumonia and septicemia. SAEs were observed in 12 (44.4%) HFrEF and 4 (33.3%) HFpEF patients. Worsening heart failure was observed in 3 (11.1%) patients, all in the HFrEF group. Iliac vein thrombosis occurred in one HFrEF patient. Acute arterial deoxygenation was not reported, and all patients were discharged after implantation. Procedure related serious adverse effects (SAEs) were observed in 2 patients (5.1%), all in the HFrEF group. No strokes/transient ischemic attacks (TIA), myocardial infarctions, or complications requiring device removal were seen in either group. Device patency was maintained in all patients at the 3-mo follow-up examination.

**Table 5. Adverse events during 3-month follow-up**

| Event                             | HFrEF patients, n=27 | HFpEF patients, n=12 | All patients, n=39 |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| Hospitalization for worsening HF  | 3 (11.1)             | 0 (0)                | 3 (7.7)            |
| Death                             | 1 (3.7)              | 0                    | 1 (2.6)            |
| Stroke or TIA                     | 0                    | 0                    | 0                  |
| Myocardial infarction             | 0                    | 0                    | 0                  |
| Device removal                    | 0                    | 0                    | 0                  |
| Procedure-related SAE             | 2                    | 0                    | 2                  |
| SADE                              | 0                    | 0                    | 0                  |
| SAE rate, total numbers of events | 30                   | 10                   | 1                  |
| Patients with SAE                 | 12 (44.4)            | 4 (33.3)             | 16 (41.0)          |
| AE rates, total number of events, | 23                   | 43                   | 66                 |
| Patients with AE                  | 4 (14.8)             | 11 (91.7)            | 15 (38.5)          |
| ADE total number                  | 2                    | 0                    | 2                  |
| Patients with ADE                 | 2 (7.4)              | 0                    | 2 (5.1)            |

Data are n (%). ADE, adverse device event (s); AE, adverse event (s); HF, heart failure; SADE, serious adverse device event (s); SAE, serious adverse event (s); TIA, transient ischemic attack.

#### Impact on hemodynamic parameters. HFrEF population

Detailed hemodynamic variables are summarized in Table 6. Compared with pre-implantation, PAWP and LVEDP were significantly reduced at 3 mos ( $p=0.007$  and  $p=0.01$ , respectively). There was no difference between pre-implantation and 3-mos cardiac output ( $p=0.45$ ). No significant difference existed between post-implantation  $Q_p/Q_s$  and  $Q_p/Q_s$  calculated at 3 mos ( $1.23\pm 0.29$

vs.  $1.32\pm 0.39$ , respectively). Mean pulmonary pressure decreased mildly but not significantly ( $p>0.99$ ). There was no increased in RA pressure at 3 mos compared with baseline (median 10.00 vs. 9.33, respectively,  $p=0.70$ ) (Figure 5).

#### HFpEF population

PAWP was significantly improved at 3 mos, from median 18 to 10 mmHg ( $p=0.03$ ). There was no change in cardiac output at 3 mos compared with baseline, median 4.67 vs 4.99 l/min, respectively ( $p=0.67$ ). Median mean pulmonary arterial pressure decreased from 28 to 23 mmHg, but it was not statistically significant ( $p=0.39$ ). No significant difference was observed between pre-implantation and 3-month mean right arterial pressure ( $p=0.80$ ) (Figure 6).

#### Discussion

We assessed the impact of AFR device implantation on hemodynamic parameters in both HFrEF and HFpEF patients. Device implantation were performed without any complications in either group. No events requiring device removal occurred after implantation. At 3 mos, device patency was present in all assessed cases. A left-to right shunt was seen immediately after device placement and at 3 mos. No acute or chronic arterial deoxygenation was observed after AFR device deployment nor during the 3-mo follow up period.

Two different situations show that left atrial decompression may be effective in heart failure. The first is Lutembacher's syndrome, which is defined as the concomitant rheumatic mitral stenosis and atrial septal defect [11]. This combination is associated with a relatively small increase in left atrial pressure during rest and effort, and a delay in the onset of dyspnea compared to isolated mitral

**Table 6. Invasive measurements**

| Variable                        | HFrEF patients, baseline, n=24 | HFrEF patients, at 3 mos, n=24 | P, value | HFpEF patients, baseline, n=10 | HFpEF patients, at 3 mos, n=10 | P     |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| RAP, mmHg                       | 9.33 (5.25-12.75)              | 10.00 (4.50-12.75)             | 0.70     | 10.90 (7.25-14.25)             | 10.80 (3.25-19.50)             | 0.80  |
| PAP, mmHg                       | 29 (18-33)                     | 24 (16-29)                     | 1.00     | 28 (20-36)                     | 23 (11-33)                     | 0.39  |
| Systolic PAP, mmHg              | 43 (29-54)                     | 41 (35-47)                     | 0.91     | 45 (30-56)                     | 43 (32-56)                     | 0.96  |
| CO, l/min                       | 4.45 (3.48-4.79)               | 4.91 (3.80-5.05)               | 0.45     | 4.67 (3.86-5.44)               | 4.99 (4.01-5.55)               | 0.65  |
| PCWP, mmHg                      | 19 (16-24)                     | 14 (8-18)                      | 0.007    | 18 (17-21)                     | 10 (4-17)                      | 0.037 |
| LVEDP, mmHg                     | 18 (14-22)                     | 14 (8-18)                      | 0.01     | 16 (14-21)                     | 11 (4-17)                      | 0.10  |
| Systolic aortic pressure, mmHg  | 136 (124-151)                  | 140 (119 – 155)                | 0.88     | 154 (135-173)                  | 152 (132-173)                  | 0.88  |
| Diastolic aortic pressure, mmHg | 74 (64-82)                     | 76 (64 – 88)                   | 0.91     | 74 (56-88)                     | 75 (59-93)                     | 0.88  |

Data are median with 25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup> interquartile range, CO, cardiac output; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; PAP, pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; RAP, right atrial pressure.

# Супрозафен

## ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА И СОСУДОВ в 1 таблетке



НОРМАЛИЗАЦИЯ  
ЛИПИДНОГО СПЕКТРА<sup>3,4</sup>

СНИЖЕНИЕ РИСКА  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ<sup>5,6</sup>

**Супрозафен. Регистрационный номер:** ЛП-006619. **Группировочное наименование:** розувастатин + фенофибрат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг +145 мг, 10 мг + 145 мг. **Показания к применению:** лекарственный препарат Супрозафен предназначен для применения у взрослых пациентов, которым показан одновременный прием розувастатина и фенофибрата в соответствующих дозах, при наличии следующих дислипидемий: – первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, снижение массы тела, физические упражнения) оказываются недостаточными; – гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете. Лекарственный препарат Супрозафен не должен применяться для стартовой терапии у пациентов, ранее не получавших гиполипидемические средства. **Противопоказания:** гиперчувствительность к розувастатину, фенофибрату или любому компоненту препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжелые нарушения функции печени: класс С по классификации Чайлд-Пью (10-15 баллов по шкале Чайлд-Пью), включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (> 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин); миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; миотоксичность на фоне применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией; одновременный прием лекарственного препарата Супрозафен и циклоспорина, других фибратов или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (правастатин, аторвастатин, симвастатин и т.д.); у женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции; врожденная галактоземия, непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит сахарозу). **С осторожностью:** почечная недостаточность легкой степени тяжести, одновременный прием пероральных антикоагулянтов, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, расовая принадлежность (азиатская раса), заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** прием Супрозафена противопоказан при беременности и в период лактации. Фертильность: Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у людей отсутствуют. Беременность: нет достаточных данных о применении фенофибрата у беременных. В случае возникновения беременности прием препарата Супрозафен должен быть прекращен немедленно. Период грудного вскармливания: Прием препарата Супрозафен в период грудного вскармливания противопоказан. При необходимости применения при лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы\*:** внутрь, в любое время суток, независимо от времени приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая водой. До начала терапии препаратом Супрозафен пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Препарат Супрозафен принимают по 1 таблетке один раз в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Супрозафен составляет 5 мг + 145 мг или 10 мг + 145 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости доза препарата может быть увеличена через 4 недели до максимальной дозы 10 мг + 145 мг 1 раз в сутки. Пожилые пациенты. Коррекции дозы не требуется. Необходим мониторинг функции почек данной категории пациентов. Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат Супрозафен следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. У пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью применение препарата Супрозафен противопоказано. Пациенты с нарушением функции печени. Препарат Супрозафен противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе и с тяжелыми нарушениями функции печени. Этнические группы. При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов разных этнических групп отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у японцев и китайцев. Генетический полиморфизм. Для носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки. Сопутствующая терапия. При одновременном применении препарата Супрозафен с лекарственными препаратами, повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови, может повышаться риск миопатии, включая рабдомиолиз. В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения применения препарата Супрозафен. Дети. Препарат Супрозафен противопоказан к применению у детей в возрасте до 18 лет. **Побочное действие\*:** со стороны эндокринной системы: сахарный диабет 2 типа; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, рвота, диарея, метеоризм, тошнота, запор; со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности сывороточных трансаминаз; со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия; общие расстройства и нарушения в месте введения: астенический синдром, лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня гемоглобина крови. При приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о побочных эффектах: депрессия, нарушение сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гиперликемия, повышение уровня гликированного гемоглобина. Описание отдельных нежелательных реакций при применении розувастатина: со стороны почек и мочевыводящей системы: протеинурия; со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: миалгия, миопатия (включая миозит); лабораторные показатели: при приеме розувастатина отмечали изменения лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушения функции щитовидной железы. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка\*:** Информация о передозировке для лекарственного препарата Супрозафен отсутствует. Розувастатин: при одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются. Лечение: симптоматическое. Фенофибрат: есть единичные сообщения о передозировке, о симптомах не сообщалось. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*:** при приеме фенофибрата одновременно со статинами (правастатин, симвастатин, аторвастатин) или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышцы. Дозу розувастатина корректируют при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. Требуется соблюдать особую осторожность при применении с антиаids, гемфиброзилом и другими гиполипидемическими средствами, ингибиторами транспортных белков, ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), изоферментами цитохрома P450, фузидовой кислотой, циклоспорином, эзетимибом, эритромицином, антагонистами витамина К, пероральными контрацептивами/гормонами заместительной терапии, пероральными антикоагулянтами, производными тиазолидиндиона (глитазонами), севекстрантами желчных кислот, астрогеном. **Особые указания\*:** перед назначением препарата Супрозафен следует провести лечение для устранения причины вторичной гиперлипидемии. Розувастатин. Почечные эффекты: у пациентов, получающих высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия. Определение креатинифосфориназы: терапия должна быть прекращена, если уровень КФК значительно увеличен (> 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт. Печень: прием розувастатина прекратить или уменьшить дозу, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН. Ингибиторы протеаз: не рекомендуется совместное применение с ингибиторами протеаз. Интерстициальное заболевание легких: при подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию препаратом Супрозафен. Сахарный диабет 2-го типа: при концентрации глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатина ассоциировалась с повышенным риском развития СД 2-го типа. Фенофибрат. Функция почек: пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ > 3 раза по сравнению с ВГН прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат. Панкреатит: описаны случаи развития панкреатита в период лечения фенофибратом. Мышцы: токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше ВГН). В этих случаях лечение препаратом Супрозафен необходимо прекратить. Почечная функция: при повышении концентрации креатинина > 50% выше ВГН лечение следует приостановить. Гематологические нарушения: после начала терапии фенофибратом наблюдалась легкая или умеренная анемия, снижение гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение числа лейкоцитов. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и агранулоцитоза у отдельных пациентов, получающих фенофибрат. Гиперчувствительность немедленного типа: в случае, если наблюдаются признаки или симптомы гиперчувствительности немедленного типа, необходимо немедленно обратиться к врачу и прекратить применение препарата. Гиперчувствительность замедленного типа: при подозрении на серьезные нежелательные реакции со стороны кожи необходимо прекратить прием и проводить специфическое лечение. Парадоксальное снижение ЛВП: при выраженном снижении содержания ЛВП следует отменить препарат и контролировать содержание ЛВП до возвращения к исходным значениям. Вспомогательные вещества: препарат Супрозафен содержит лактозу и сахарозу, его не следует применять при лактазной недостаточности, непереносимости галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденной фруктоземии, недостаточности сахаразы-изомальтазы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомотивной реакцией (риск развития головокружения). **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. \*Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 19.03.2021 на основании ИМП ЛП-006619 от 04.12.2020

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Супрозафен от 04.12.2020. 2. <https://grls.rosminzdrav.ru/>. 3. Rohit D and Shankar I. Comparative Study of Atorvastatin and Rosuvastatin in Combination with Fenofibrate in mixed Hyperlipidemia. Int J Pharmacol and Clin Sci. 2016;5(1):25-31. 4. Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, Kostara C, Mikhailidis DP, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω-3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):843-53. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02972.x. PMID: 22897461. 5. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. BMJ. 2019 Sep 27;366:15125. doi: 10.1136/bmj.15125. PMID: 31562117; PMCID: PMC6763755. 6. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein N Engl J Med 2008; 359: 2195-2027.

RUS2185008 (v1.0)

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис»

Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, [www.ru.abbott](http://www.ru.abbott)



stenosis. The same volume of blood may lead to lower pressure in the right atrium compared to the left atrium due to greater right atrial distensibility [12]. This theory was supported by Little's anatomical study in isolated canine hearts [13]. Similar results were reported in post-MitraClip (Abbott, Chicago, USA) cases performed by the transseptal route. Recent publications demonstrated that hemodynamic and clinical results may be effective in selected MitraClip cases with persistent iatrogenic septal defects. In a study by Ikenaga et al., although left atrial pressure was higher in post-MitraClip patients with persistent iatrogenic atrial septal defect (IASD) compared to those without IASD, the lack of difference between NYHA FC and brain natriuretic peptide (BNP) values indicated that left atrial decompression may be beneficial [14]. In the MITHRAS study, percutaneous closure of the IASD following transcatheter mitral valve repair was compared with conservative treatment. Patients with  $Q_p/Q_s > 1.3$  were included in the study. At 5-mo follow-up, there were no differences in terms of 6MWD, NYHA class and peripheral edema between groups [15]. The second situation is the effect of atrial septal defect (ASD) closure on left ventricular and atrial hemodynamics in adults [16], where it was shown that ASD closure triggers left heart failure in patients with high left ventricular end-diastolic pressures. In light of the data obtained from these two contrasting situations but with similar results, it can be postulated that interatrial shunt devices may be effective in treating isolated left heart failure [17].

The main concerns regarding left atrial decompression with interatrial shunt devices are:

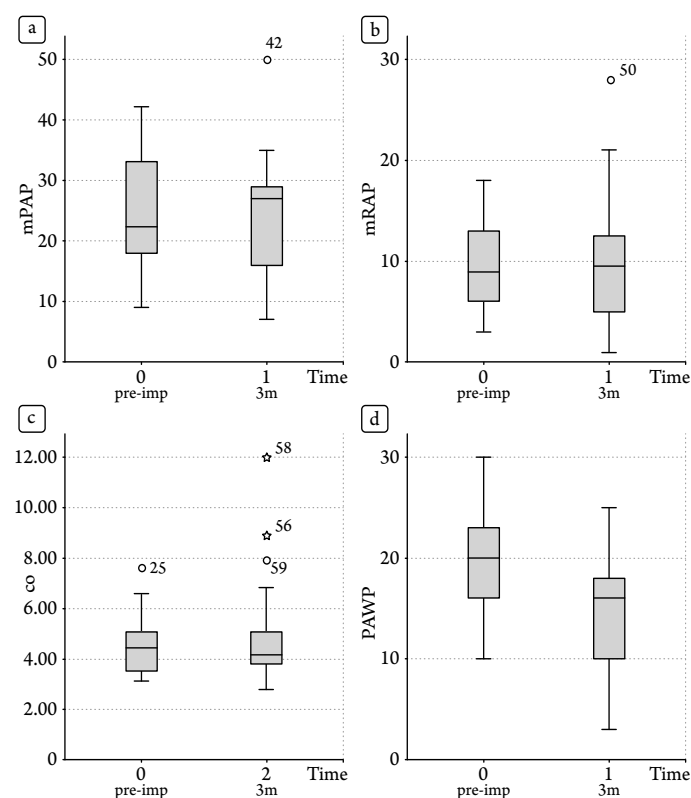
- 1) successful implantation and stability of the device;
- 2) long-term shunt patency;
- 3) the risk of paradoxical embolism;
- 4) right heart volume overload and increased pulmonary pressure at the long-term follow-up;
- 5) decrease in left ventricle output.

The shunt diameter of the Ventura V-Wave device is 5 mm. The first generation version of this device contained a bioprosthetic valve, and stenosis or occlusion of the shunt was seen in 50% of subjects at 1-yr follow up [18]. After examination of an explanted heart, it was found that the occlusion/stenosis was associated with the bioprosthetic valve rather than due to thrombus. V-Wave designed a second generation device without a bioprosthetic valve. Shunt patency was maintained with this device for up to 1 yr [19].

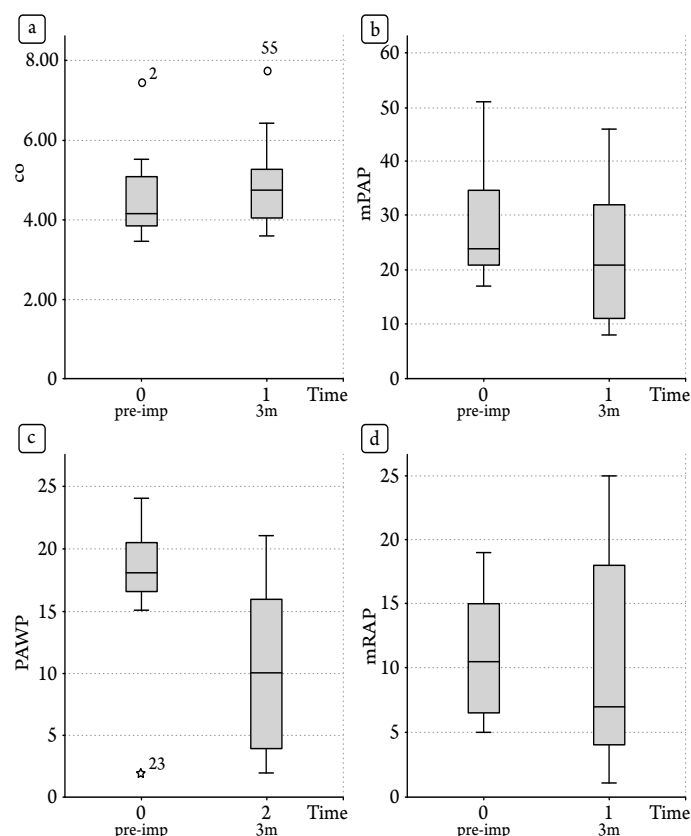
The InterAtrial Shunt Device (IASD) has a shunt diameter of 8 mm. This device has been studied in HFpEF patients [20]. Shah et al. could not find any evidence of shunt stenosis/shunt occlusion at 12 mos [21].

To date, no cases of paradoxical embolism have been reported in post-MitraClip patients despite having relatively

**Figure 5.** Temporal changes in PAP (a), mean RAP (b), CO (c) and mean PAWP (d) in HFpEF patients



**Figure 6.** Temporal changes in CO (a), mean PAP (b), PAWP (c) and mean RAP (d) in HFpEF patients



larger iASD [22]. In studies of two different interatrial shunt devices, Del Trigo et al. [8] and Feldman et al. [23] reported no events associated with paradoxical embolism or device thrombus.

An increase in pulmonary artery pressure as a result of volume overload created by the left-right shunt is another concern. However, as known from congenital heart disease patients, small defects, e.g., an ASD of 10 mm, are not associated with deleterious hemodynamic effects during a long-term follow-up period [24]. These data were confirmed in a simulation study by Kaye et al. [25]. They observed that the interatrial shunt with a diameter of 8–9 mm provided a significant decrease in PAWP without serious volume loading in the right ventricle or a serious decrease in left ventricular output [25]. The lumen diameters of the AFR device are 8 and 10 mm. In the present study, 33 (85%) patients were implanted with an AFR device with a diameter of 8 mm. An AFR with a diameter of 10 mm was implanted in patients whose resting left ventricular end-diastolic pressure was less than 15 mmHg but with exercise LVEDP equal to or greater than 25 mmHg. The  $Q_p/Q_s$  ratio was  $1.32 \pm 0.39$  in the HFrEF group and  $1.12 \pm 0.32$  in the HFpEF group at the end of 3 mos. There was no significant decrease in resting cardiac output in either group at the end of 3 mos (HFrEF: 4.45 (3.48–4.79) vs 4.91 (3.80–5.05)  $p=0.45$ ; HFpEF: 4.67

(3.86–5.44) vs 4.99 (4.01–5.55),  $p=0.65$ ). Compared to the basal value, a significant decrease was observed in PAWP at the end of 3 mos in both groups (HFrEF: 19 (16–24) mmHg vs 14 (8–18) mmHg,  $p=0.007$ ; HFpEF: 18 (17–21) mmHg vs. 10 (4–17) mmHg,  $p=0.037$ ).

### Study limitations

This study has several limitations. First, this was an open label, non-randomized trial. The results are limited by being conducted at one center and with a small sample size. Second, the follow-up period was restricted to 3 mos after the procedure. The PRELIEVE study is ongoing, and further results will be available in the future. Third, the study was a single-arm trial, and we could not compare these results with placebo therapy.

### Conclusion

Regardless of left ventricular ejection fraction, AFR implantation decreased left ventricle filling pressure without a deleterious impact on cardiac output or on right heart function.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 14/03/2021**

### REFERENCES

- Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(12):S3–10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.09.011
- Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):588–95. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
- Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca H-P, Kaye DM. Hemodynamic Basis of Exercise Limitation in Patients With Heart Failure and Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):855–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.040
- 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 Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ehf.592
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8(1):30–41. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165
- Sondergaard L, Reddy V, Kaye D, Malek F, Walton A, Mates M et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(7):796–801. DOI: 10.1002/ehf.111
- Malek F, Neuzil P, Gustafsson F, Kaye DM, Walton A, Mates M et al. Clinical outcome of transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel implant. *International Journal of Cardiology*. 2015;187:227–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.198
- Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, Amat-Santos IJ, Puri R, Camello-Parada F et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *The Lancet*. 2016;387(10025):1290–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00585-7
- Paitazoglou C, Özdemir R, Pfister R, Bergmann MW, Bartunek J, Kilic T et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention*. 2019;15(5):403–10. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00342
- Erdem A, Saritas T, Zeybek C, Yucel IK, Erol N, Demir H et al. Trans-thoracic echocardiographic guidance during transcatheter closure of atrial septal defects in children and adults. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2013;29(1):53–61. DOI: 10.1007/s10554-011-9933-z
- Sambhi MP, Zimmerman HA. Pathologic physiology of Lutembach syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 1958;2(6):681–6. DOI: 10.1016/0002-9149(58)90264-9
- Hochrein M, Eckardt W. Zur Dynamik Verschiedener Klappenfehler, Insbesondere der Mitralklappenstenose und Aorteninsuffizienz. *Klinische Wochenschrift*. 1930;9(1):12–4. DOI: 10.1007/BF01740703
- Little RC. Volume elastic properties of the right and left atrium. *The American Journal of Physiology*. 1949;158(2):237–40. DOI: 10.1152/ajplegacy.1949.158.2.237
- Ikenaga H, Hayashi A, Nagaura T, Yamaguchi S, Yoshida J, Radner F et al. Left atrial pressure is associated with iatrogenic atrial septal defect after mitral valve clip. *Heart*. 2019;105(11):864–72. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313839
- Lurz P, Unterhuber M, Rommel K-P, Kresoja K-P, Kister T, Besler C et al. Closure of Iatrogenic Atrial Septal Defect After Transcatheter Mi-

- tral Valve Repair: The Randomized MITHRAS Trial. *Circulation*. 2021;143(3):292–4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051989
16. Chigurupati K, Reshmi LJ, Gadhinglajkar S, Venkateshwaran S, Sreedhar R. Pulmonary edema following transcatheter closure of atrial septal defect. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2015;18(3):441–4. DOI: 10.4103/0971-9784.159827
17. De Rosa R, Schranz D. Creation of a restrictive atrial left-to-right shunt: a novel treatment for heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(6):841–7. DOI: 10.1007/s10741-018-9741-9
18. Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, Ben Gal T, Nombela-Franco L, García Del Blanco B et al. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results from the First-in-Human Experience With the V-Wave System. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2018;11(22):2300–10. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.07.001
19. Guimaraes L, Bergeron S, Bernier M, Rodriguez-Gabella T, del Val D, Pibarot P et al. Initial Experience with the Second-Generation V-Wave Shunt for Treating Patients with Chronic Heart Failure. *EuroIntervention*. 2020;15:1426–8. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00291
20. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *The Lancet*. 2016;387(10025):1298–304. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00704-2
21. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S et al. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2018;3(10):968–77. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2936
22. Kadado AJ, Islam A. Iatrogenic atrial septal defect following the MitraClip procedure: A state-of-the-art review. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;97(7):e1043–52. DOI: 10.1002/ccd.29149
23. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137(4):364–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032094
24. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal*. 2021;42(6):563–645. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa554
25. Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, Gustafsson F, Komtebedde J, Kubo S et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20(3):212–21. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.005

Новикова Т.Н.

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

## ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Обзор посвящен вопросам антикоагулянтной терапии у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне хронической болезни почек (ХБП). Риск развития инсульта и кровотечений у таких пациентов высок, а выбор антикоагулянта затруднен. Накопилось большое количество информации о негативном влиянии варфарина на функцию почек. Назрела потребность в альтернативной варфарину терапии у пациентов с ХБП. В связи с этим ривароксабан представляется достойной заменой варфарину у пациентов с ХБП 3–4 стадии. В рандомизированных контролируемых исследованиях по оценке эффективности прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином только для ривароксабана изучен профиль эффективности и безопасности «почечной» дозы при умеренном нарушении функции почек. Более того, как в рандомизированных контролируемых исследованиях, так и в исследованиях, проведенных в условиях клинической практики, продемонстрировано более благоприятное влияние ривароксабана на функцию почек в сравнении с варфарином. Пациенты, страдающие ФП в сочетании с ХБП, нуждаются в комплексной защите, которую, согласно данным клинических исследований, может осуществить ривароксабан.

**Ключевые слова** Фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; ривароксабан; варфарин

**Для цитирования** Novikova T.N. Features of anticoagulant therapy of atrial fibrillation in combination with impaired renal function. *Kardiologiia*. 2021;61(10):81–88. [Russian: Новикова Т.Н. Особенности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в сочетании с нарушением функции почек. *Кардиология*. 2021;61(10):81–88]

**Автор для переписки** Новикова Татьяна Николаевна. E-mail: novikova-tn@mail.ru

Физиологические функции сердца и почек имеют тесную связь. Преднагрузка сердца напрямую зависит от гомеостаза натрия и воды, регулируемого почками. Полноценный ударный объем необходим для поддержания физиологического градиента трансрентального давления и почечного кровотока, обеспечивающих нормальную работу нефрона [1]. Болезни сердца и почек могут усугублять течение друг друга, существенно ухудшая прогноз. Исследование S. Park и соавт. [2] с использованием генетических инструментов подтверждает, что фибрилляция предсердий (ФП) служит фактором риска ухудшения функции почек. Более раннее исследование CRIC, выполненное в США в большой когорте пациентов с хроническим нарушением функции почек, также показало, что ФП является прогностическим маркером прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [3]. ХБП, определяемая по устойчивому, как минимум в течение 3 мес, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или наличию альбуминурии и других маркеров повреждения почки, выявляется у 4,5% населения [4]. У пациентов, страдающих ФП, частота встречаемости ХБП существенно выше и достигает 48–50% [5, 6]. В свою очередь ХБП увеличивает риск появления у пациента ФП. В то время как распространенность ФП в общей популяции колеблется от 1 до 5%, среди пациентов с терминальной

стадией ХБП она достигает 13–23% [3, 7–10]. По мере ухудшения функции почек у пациентов, страдающих ФП, увеличивается риск развития тромботических осложнений и одновременно растет риск кровотечений. В исследовании Y. Arnsen и соавт. [11] продемонстрировано увеличение частоты развития инсультов с 1,04 случая на 100 пациенто-лет при 1 стадии ХБП до 3,72 при 5–4 стадии. Смертность увеличивалась соответственно с 3,42 до 32,95 случая на 100 пациенто-лет, а частота кровотечений – с 0,89 до 4,91 случая на 100 пациенто-лет. Очевидно, что пациенты, страдающие ФП в сочетании с ХБП, нуждаются в комплексном мультидисциплинарном подходе к выбору антикоагулянтной терапии. Выбор препарата или альтернативного способа профилактики ишемического инсульта – ИИ (имплантация окклюдера в ушко левого предсердия) должен базироваться на рекомендациях, инструкциях к применению препаратов и доказательной базе. Назначая антикоагулянт пациенту с ФП, страдающему ХБП, следует обеспечить не только эффективность, но и безопасность терапии. Согласно исследованию, выполненному в условиях клинической практики, проведенному J. Sy и соавт. [12], прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) имеют как минимум эквивалентный или даже превосходящий профиль безопасности по сравнению с варфарином в популяции пациентов с ФП и ХБП.

## Антагонисты витамина К и их побочные эффекты

Антагонисты витамина К (АВК) – не оптимальный выбор для профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих нарушение функции почек. Дело в том, что АВК подавляют не только витамин К-зависимый синтез биологически активных форм II, VII, IX и X факторов коагуляционного каскада, но и образование витамин К-зависимых активных белков костного матрикса, таких как остеокальцин, а также матриксного протеина Gla, синтезируемого преимущественно хондроцитами и гладкомышечными клетками сосудистой стенки [5, 13, 14]. Карбоксилированный матриксный протеин Gla ингибирует кальцификацию мягких тканей, хрящей и сосудистой стенки. АВК подавляют витамин К-зависимое карбоксилирование матриксного протеина Gla и, как следствие, провоцируют отложение кальция в меди и интимае сосудистой стенки, приводя к неблагоприятному ремоделированию сосудов, включая сосуды почек. Негативное ремоделирование сосудов почек влечет за собой появление и прогрессирование ХБП. Учитывая наличие у пациентов с нарушением функции почек исходного субклинического дефицита витамина К, назначение таким пациентам АВК может привести к клинически значимому снижению уровня карбоксилированного матриксного протеина Gla и прогрессированию ХБП. И это не единственная проблема, сопряженная с ухудшением функции почек на фоне терапии АВК. Еще одна проблема связана с ассоциированной с АВК нефропатией, или острым повреждением почек (ОПП), встречающимся у пациентов с уровнем международного нормализованного отношения, превышающим терапевтический [5, 15]. ОПП происходит вследствие микрогеморрагий в почечные клубочки с обтурацией канальцев сгустками эритроцитов. Такого рода ОПП может протекать как с клинически явной гематурией, так и без нее. Чаше ОПП на фоне терапии АВК наблюдается у пациентов с исходно нарушенной функцией почек, но может возникать и у пациентов без ХБП. Так, в исследовании S. V. Brodsky и соавт. [16] ОПП на фоне терапии варфарином встречалось у 33,0% пациентов с ХБП и только у 16,5% пациентов без ХБП. Острая ассоциированная с варфарином нефропатия в этом исследовании увеличивала риск смерти на 65%. Наконец, использование АВК у пациентов с терминальной стадией ХБП может осложниться тяжелой кальцификацией и летальным исходом [17].

## Доказательная база ривароксабана, полученная в рандомизированных контролируемых исследованиях

Несомненным достоинством ППОАК является отсутствие влияния на активность витамина К и опосре-

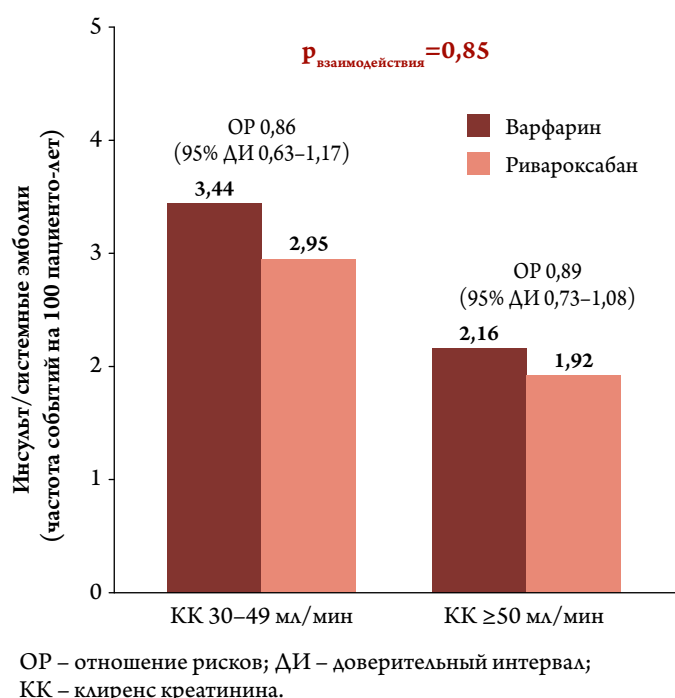
дованные витамином К процессы активации и синтеза жизненно важных веществ. В этом плане ППОАК в сравнении с АВК кажутся более привлекательным выбором у пациентов с ХБП. К сожалению, в ключевые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивали эффективность и безопасность ППОАК с варфарином у пациентов с ФП, не включались пациенты с тяжелым нарушением функции почек. В исследованиях RE-LY и ROCKET-AF участвовали пациенты, имеющие клиренс креатинина (КК) не ниже 30 мл/мин [18, 19]. Критерием включения пациентов в исследование ARISTOTLE был КК не ниже 25 мл/мин [20]. Таким образом, мы обладаем достоверной информацией о той или иной степени безопасности ППОАК в сравнении с варфарином лишь у пациентов с умеренным нарушением функции почек. Безусловно, врачу в повседневной работе комфортнее назначать препарат, безопасность и эффективность которого подтвердились в регистрационном РКИ в популяции пациентов, близкой к той, которую врач видит в своей повседневной работе. Если говорить о регистрационных исследованиях ППОАК, то лишь в исследовании ROCKET-AF, в котором изучались показатели эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов, страдающих ФП, популяция пациентов была максимально близка к нашей российской реальной клинической практике (РКП). Среднее значение балла риска развития ИИ и системных эмболий по шкале CHADS2 в исследовании ROCKET-AF составило 3,5 балла, в то время как в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE средняя оценка риска развития ИИ и системных эмболий по шкале CHADS2 была существенно ниже – 2,1 балла [18–20]. Средняя оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED в исследовании ROCKET-AF равнялась 3,0 балла [19]. Доля пациентов с высоким риском кровотечений ( $\geq 3$  баллов) в исследовании ROCKET-AF составила 62%, в то время как в исследовании ARISTOTLE – лишь 23%, в исследовании RE-LY – около 10% [19, 21, 22]. По данным регистра РЕКВАЗА, средняя оценка риска развития ИИ и системных эмболий по шкале CHADS2 у российских пациентов достигает 3,2 балла, риска кровотечений по шкале HAS-BLED – 3,0 балла [23]. Еще одно несомненное достоинство исследования ROCKET-AF в том, что только в этом исследовании изучалась специально запланированная «почечная» доза ривароксабана – 15 мг один раз в сутки у пациентов с КК 49–30 мл/мин [19, 24]. Из 14264 пациентов, участвовавших в исследовании, 2950 (20,7%) имели КК 49–30 мл/мин [24]. Пациенты в подгруппе с нарушением функции почек были более тяжелыми, чем остальная

популяция пациентов в исследовании. В сравнении с пациентами с КК  $\geq 50$  мл/мин (средний возраст 71 год) они были старше (средний возраст 79 лет) и имели более высокий риск по шкале CHADS2 (средняя оценка 3,7 балла в подгруппе с КК 49–30 мл/мин и 3,4 балла в подгруппе с КК  $\geq 50$  мл/мин). У них чаще регистрировались такие тяжелые сопутствующие заболевания, как сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов и инфаркт миокарда в анамнезе. Число «событий первичных точек эффективности и безопасности» было больше в подгруппе пациентов с умеренным нарушением функции почек, но, несмотря на это, показатели эффективности и без-

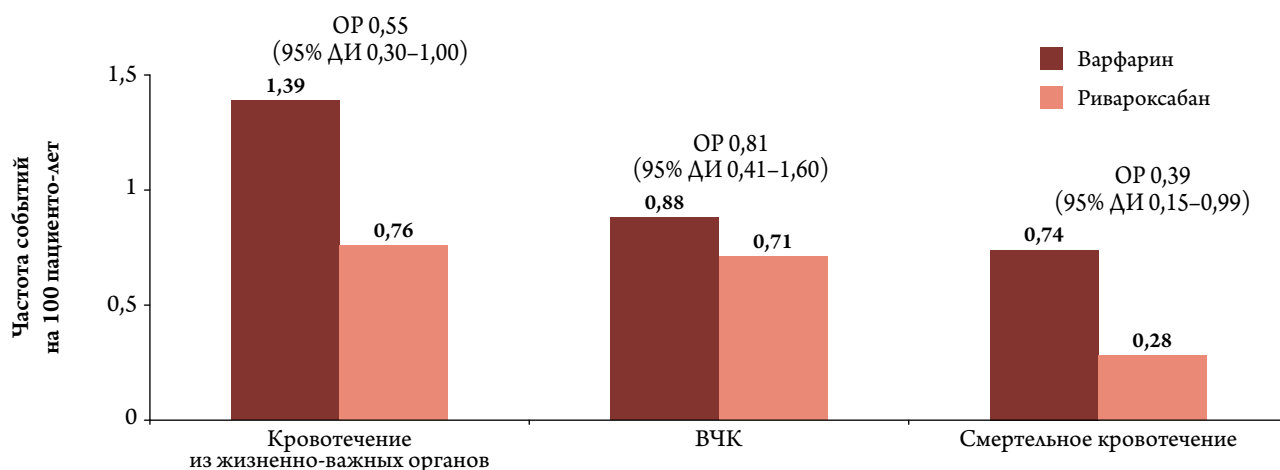
опасности сниженной дозы ривароксабана в сравнении с варфарином оказались сопоставимы с результатами, полученными для полной дозы. Так, в популяции «по протоколу» частота встречаемости исходов первичной конечной точки эффективности (ишемические, геморрагические инсульты или системная эмболия) составила 2,32 события на 100 пациенто-лет в подгруппе ривароксабана 15 мг/сут, в то время как в подгруппе варфарина – 2,77 на 100 пациенто-лет (отношение рисков – ОР 0,84; 95% доверительный интервал – ДИ 0,57–1,23). Эта тенденция к лучшим результатам на фоне терапии ривароксабаном 15 мг в сравнении с варфарином соответствовала тому, что наблюдалось у пациентов с КК  $\geq 50$  мл/мин: 1,57 события на 100 пациенто-лет в подгруппе ривароксабана 20 мг и 2,0 события на 100 пациенто-лет в подгруппе варфарина ( $p=0,76$  для взаимодействия). Аналогичные результаты и в популяции «намерение лечить» (intention to treat – ИТТ), (рис. 1, адаптировано по [24]).

Применение «почечной» дозы ривароксабана сопровождалось благоприятным профилем безопасности у пациентов с нарушением функции почек. Так, число событий комбинированной первичной конечной точки безопасности (большие и клинически значимые небольшие кровотечения) составило 17,82 на 100 человеко-лет в подгруппе ривароксабана 15 мг и 18,28 в подгруппе варфарина (ОР 0,98; 95% ДИ 0,84–1,14). Частота развития самых опасных кровотечений, таких как кровотечения в жизненно важные органы, была на 45% меньше на фоне терапии ривароксабаном в дозе 15 мг в сравнении с варфарином (рис. 2, адаптировано по [24]). Кровотечения на фоне терапии ривароксабаном были курабельными, зарегистрирован статистически значимое меньший риск на 61%

**Рисунок 1. Профиль эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с разным уровнем КК**



**Рисунок 2. Профиль безопасности «почечной» дозы ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30–49 мл/мин)**



ВЧК – внутримозговое кровотечение; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; КК – клиренс креатинина.

Таблица 1. Частота развития кровотечений в группах приема ривароксабана и варфарина

| Шкала и вид кровотечений             | Группа ривароксабана, абс. число (%)<br>(n=73) | Группа варфарина, абс. число (%)<br>(n=36) | P     |
|--------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------|
| <b>Шкала BARC</b>                    |                                                |                                            |       |
| Малые кровотечения                   | 31 (42,4)                                      | 26 (72,2)                                  | <0,01 |
| Все клинически значимые кровотечения | 4 (5,4)                                        | 6 (16,6)                                   | 0,06  |
| <b>Шкала ISTH</b>                    |                                                |                                            |       |
| Малые кровотечения                   | 27 (36,9)                                      | 22 (61,1)                                  | 0,01  |
| Все клинически значимые кровотечения | 8 (10,9)                                       | 10 (27,7)                                  | 0,03  |

BARC – Bleeding Academic Research Consortium; ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Таблица 2. Линейная модель динамики показателей функции почек в группе ривароксабана в сравнении с варфарином

| Показатель         | Коэффициент взаимодействия, время × препарат | P      |
|--------------------|----------------------------------------------|--------|
| Уровень креатинина | –1,3                                         | <0,001 |
| рСКФ (по CKD-EPI)  | 0,21                                         | <0,001 |

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

частоты смертельных кровотечений в подгруппе ривароксабана в сравнении с подгруппой варфарина. Геморрагический инсульт у пациентов с КК  $\geq 50$  мл/мин при приеме ривароксабана 20 мг встречался на 42% реже, чем при приеме варфарина (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,94). Аналогичная тенденция обнаружена и у пациентов с умеренным нарушением функции почек (ОР 0,58; 95% ДИ 0,23–1,47).

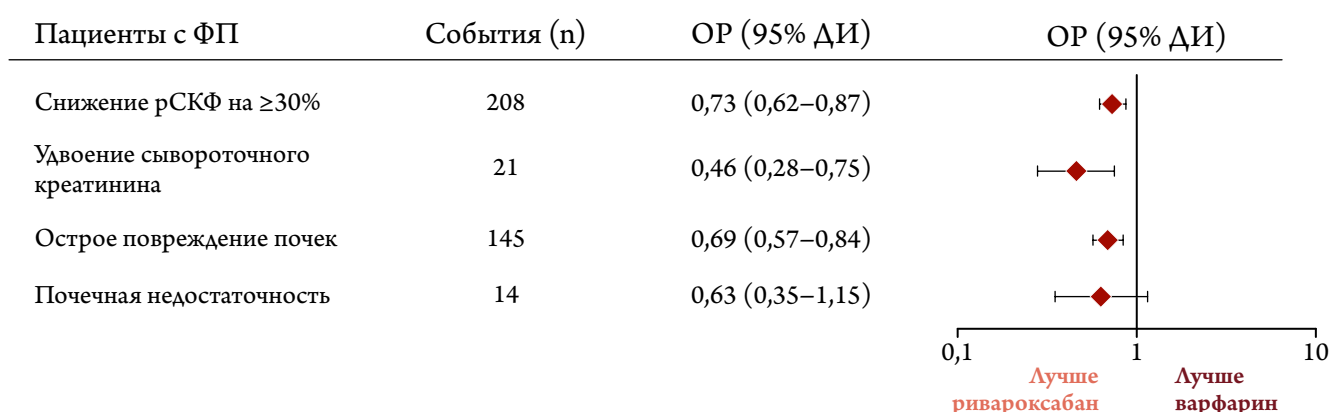
Параметры безопасности применения ривароксабана у российских пациентов с ФП и ХБП 4 стадии или транзиторным устойчивым снижением расчетной СКФ (рСКФ) до 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> изучены в отдельном РКИ, представленном на конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society Cardiology, ESC) 2020 [25]. В нем 109 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы приема ривароксабана 15 мг/сут или варфарина. Средний период наблюдения составил 18 мес. Получен статистически значимо меньший риск малых кро-

вотечений по шкалам BARC и ISTH и всех клинически значимых (малые клинически значимые и большие) кровотечений по шкале ISTH на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином (табл. 1, адаптировано по [25]). Кроме того, выявлено снижение в динамике уровня креатинина, увеличение КК и рСКФ в группе ривароксабана в то время как в группе варфарина наблюдалась отрицательная динамика этих показателей (табл. 2, адаптировано по [25]). Полученные результаты позволяют предположить наличие у ривароксабана более благоприятного, чем у варфарина, влияния на функцию почек.

### Доказательная база ривароксабана в исследованиях, выполненных в условиях клинической практики

Благоприятное влияние ривароксабана на функцию почек по сравнению с варфарином показано и в исследованиях, выполненных в условиях клинической практики. В ретроспективном когортном анализе базы данных OptumLabs (США) оценивалось влияние 4 пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан и варфарин) на 4 показателя функции почек: снижение на  $\geq 30\%$  рСКФ, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, ОПП, почечная недостаточность, которая в исследовании определялась как рСКФ <15 мл/мин, транспланта-

Рисунок 3. Влияние ривароксабана на почечные исходы в сравнении с варфарином



ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий.

ция почки или долгосрочный гемодиализ [26]. ППО-АК по сравнению с варфарином уменьшали на 23% риск снижения рСКФ  $\geq 30\%$  (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66–0,89;  $p < 0,001$ ), на 38% риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40–0,95;  $p = 0,03$ ), риск ОПП на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58–0,81;  $p < 0,001$ ). При сравнении каждого ППО-АК по отдельности с варфарином только ривароксабан превосшел варфарин по трем почечным исходам: получено уменьшение на 27% риска снижения рСКФ на  $\geq 30\%$ , на 54% риска удвоения уровня креатинина в сыворотке крови и на 31% риска развития ОПП (рис. 3, адаптировано по [26]). Дабигатран ассоциировался с более низким риском снижения рСКФ на  $\geq 30\%$  и развития ОПП. Терапия апиксабаном не показала статистически значимых различий с варфарином в отношении влияния на почечные исходы. В американских рекомендациях по ведению пациентов с ФП от 2019 г. указывается на возможный более низкий риск неблагоприятных почечных исходов на фоне терапии ривароксабаном и дабигатраном в сравнении с варфарином [27]. При выборе антикоагулянта для конкретного пациента, возможно, следует принимать во внимание полученное различие влияния ППОАК на функцию почек в динамике.

Имеется много работ, посвященных вопросам антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов, страдающих ФП в сочетании с ХБП. В одном из последних систематических обзоров 6 РКИ и 19 наблюдательных исследований у пациентов с ХБП продемонстрировано превосходство ППОАК над АВК по эффективности на ранних стадиях ХБП [29]. Так, по сравнению с варфарином ППОАК на 19% снижали риск инсульта и системной эмболии у пациентов с ХБП 3-й стадии (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,97). ППОАК у пациентов с тяжелой ХБП ассоциировались с большей безопасностью в сравнении с АВК и продемонстрировали снижение риска больших кровотечений на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,85). Накопленная доказательная база свидетельствует о наличии у ППОАК преимуществ перед АВК у пациентов с ХБП. Однако для окончательного решения вопроса о пользе и безопасности ППОАК у пациентов с ХБП 5 стадии, включая пациентов на гемодиализе, нужны хорошо спланированные РКИ.

Результаты ретроспективного исследования немецкой базы данных RELOAD дополнили результаты РКИ по применению ривароксабана у пожилых пациентов с ФП и ХБП [28]. Пациенты, включенные в этом исследовании в группу ривароксабана 15 мг, имели средний возраст 80 лет, высокий риск развития инсульта (средняя оценка по CHA2DS2-VASc 4,9 бал-

ла) и кровотечений (87% имели  $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED). Получены данные о статистически значимом снижении частоты развития ИИ на 37% на фоне терапии ривароксабаном 15 мг/сут в сравнении с АВК (ОР 0,63; 95% ДИ 0,44–0,90;  $p = 0,01$ ) и тенденция к снижению частоты внутримозговых кровотечений (ОР 0,54; 95% ДИ 0,27–1,08;  $p = 0,08$ ). Хотя в исследовании RELOAD не предпринималась рандомизация, авторы провели регрессионный анализ с учетом более 40 исходных показателей, что могло значительно снизить риск систематической ошибки и улучшить качество полученных данных.

### Применение прямых пероральных антикоагулянтов в повседневной клинической практике

В соответствии с национальными и международными рекомендациями исходно, перед назначением пациенту антикоагулянта для профилактики ИИ и системных эмболий, для выбора антикоагулянта в оптимальной дозе следует оценить функцию почек и рассчитать КК по формуле Кокрофта–Голта, поскольку именно эта формула использовалась в регистрационных РКИ при оценке фильтрационной функции почек и принятии решения о назначении/коррекции дозы ППОАК [7, 8, 30]. У пациентов с исходным нарушением функции почек следует, кроме того, рассчитывать СКФ с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI) для определения стадии ХБП и дальнейшего наблюдения в динамике за состоянием функции почек [5]. Выбор дозы ривароксабана прост: пациентам с КК  $49\text{--}15$  мл/мин назначается «почечная» доза 15 мг/сут. Решение рекомендовать ривароксабан в дозе 15 мг/сут пациентам с КК  $29\text{--}15$  мл/мин принято регуляторными органами на основании оценки фармакокинетики и фармакодинамики ривароксабана у пациентов с разными значениями КК и здоровых добровольцев [31]. Выбор дозы апиксабана и дабигатрана более сложный [7, 8]. Пациентам с КК  $29\text{--}15$  мл/мин назначается уменьшенная доза апиксабана 2,5 мг 2 раза в день. При КК от 30 мл/мин и выше снижение дозы требуется в случае наличия у пациента 3 или как минимум 2 из следующих критериев: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, уровень креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл ( $133$  мкмоль/л). Дабигатрана этексилат не показан пациентам при КК ниже 30 мл/мин. Возраст  $\geq 80$  лет служит основанием для выбора сниженной дозы дабигатрана этексилата – 110 мг 2 раза в сутки. У пациентов моложе 80 лет предпочтение следует отдавать дозе

150 мг 2 раза в сутки, однако доза снижается до 110 мг 2 раза в день при одновременном приеме такого ингибитора Р-гликопротеина, как верапамил, либо, по усмотрению врача, при наличии у пациента высокого риска развития геморрагических осложнений, прежде всего желудочно-кишечных кровотечений, особенно в сочетании с умеренным нарушением функции почек (КК 30–50 мл/мин).

При КК ниже 15 мл/мин (ХБП 5 стадии), а также пациентам, находящимся на гемодиализе, согласно инструкциям по медицинскому применению, национальным и европейским рекомендациям, все ППОАК противопоказаны [7, 8].

Для пациентов с ФП в сочетании с ХБП 5 стадии, находящихся на гемодиализе, варфарин также неоптимальный препарат. Как быть? Частично ответ на этот вопрос дан в наших национальных рекомендациях, в которых говорится, что решение о назначении антикоагулянта у таких пациентов принимает мультидисциплинарная бригада [8]. В ряде случаев мультидисциплинарная бригада, взвесив риск и пользу, может принять решение отказаться от антикоагулянтной терапии. Данные когортных исследований, изучавших этот вопрос, противоречивы. В национальных рекомендациях в качестве выхода из сложной ситуации у пациентов с КК <15 мл/мин предлагается имплантация окклюдера в ушко левого предсердия [8].

Пациентам, страдающим ФП, показан регулярный контроль состояния функции почек [7, 8]. Согласно рекомендациям исходно, перед назначением антикоагулянтной терапии всем пациентам определяют КК [8]. По уровню КК выбирают антикоагулянт в показанной согласно инструкции при данном уровне КК дозе. Пациентам моложе 75 лет с исходным КК >60 мл/мин плановое повторное исследование выполняют не реже 1 раза в год. Пациентам в возрасте ≥75 лет даже при исходном уровне КК >60 мл/мин требуется более частое плановое обследование – не реже 1 раза в 6 мес. При КК <60 мл/мин независимо от возраста частота повторных обследований определяется по формуле

$$N = \text{КК} / 10,$$

где N – число месяцев. Дополнительная оценка функции почек требуется в случае, если какое-либо интеркуррентное заболевание могло повлиять на функцию.

Необходимо помнить, что для улучшения прогноза у пожилого пациента с ФП и ХБП нужен комплексный подход, включающий не только эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, но и возможность снижения рисков развития почечных и ко-

ронарных осложнений, а также улучшения приверженности к терапии как обязательного условия обеспечения адекватной антикоагуляции. Рекомендации Европейской ассоциации ритма сердца обращают особое внимание на повышение приверженности пациентов к антикоагулянтной терапии при однократном в течение суток приеме препарата [30]. Среди зарегистрированных у нас в стране ППОАК только для ривароксабана прописан однократный прием; кроме того, наличие у ривароксабана календарной упаковки помогает избежать нарушений кратности приема лекарства. Нарушение кратности приема препарата пациентами с ХБП может привести к очень тяжелым последствиям.

Учитывая связь как ФП, так и ХБП с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом в целом, важно выбрать антикоагулянт, который сможет защитить пациента не только от инсульта, но и от острых коронарных осложнений [32]. Согласно данным Городского антиаритмического центра при СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», преимущества ривароксабана, полученные в РКИ и исследованиях в условиях клинической практики, возможность осуществлять комплексную защиту пациента, позволили препарату занять лидирующую позицию среди антикоагулянтов как по частоте назначения в стационаре, так и по частоте приема препарата пациентами на амбулаторном этапе [6]. Так, частота назначения ривароксабана в Городском антиаритмическом центре при СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» амбулаторным пациентам накануне пандемии коронавирусной инфекции достигала 61,4% от общего числа назначений ППОАК.

## Заключение

Наличие у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий, нарушений функции почек требует комплексного подхода к выбору антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта и системных эмболий, включающего помимо обеспечения благоприятных показателей эффективности и безопасности терапии, снижение риска неблагоприятных почечных и коронарных осложнений при достижении высокой приверженности. Необходим регулярный контроль показателей функции почек и при необходимости – коррекция антикоагулянтной терапии. Применение «почечной» дозы ривароксабана (15 мг один раз в сутки) сопровождалось благоприятными показателями эффективности и безопасности в регистрационном рандомизированном контролируемом исследовании, положительные результаты которого дополнены результатами исследований, выполненных в условиях клинической

практики, в том числе у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. В связи с этим ривароксабан в дозе 15 мг/сут может быть рекомендован пациентам с умеренным и тяжелым (клиренс креатинина 49–15 мл/мин) нарушением функции почек в качестве предпочтительной терапии для снижения целого ряда рисков, каждый из которых может разрушить жизнь

пациента, и обеспечения максимально благоприятного прогноза.

*Статья подготовлена при поддержке АО «БАЙ-ЕР» 10.2021 (PP-XAR-RU-0834-1).*

**Статья поступила 10.07.2021**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovascular Research*. 2021;117(4):1046–59. DOI: 10.1093/cvr/cvaa258
- Park S, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, Kim K et al. Atrial fibrillation and kidney function: a bidirectional Mendelian randomization study. *European Heart Journal*. 2021;ehab291. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab291
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *American Heart Journal*. 2010;159(6):1102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
- Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(4):584–603. DOI: 10.1002/ehf.1697
- Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(5):337–51. DOI: 10.1038/nrneph.2018.19
- Novikova T.N., Ashurov A.B., Kiseleva M.V., Plotnikova M.O., Podoprigora E.A., Sayganov S.A. et al. Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice, Emphasis on Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy. *Kardiologiya*. 2020;60(4):54–61. [Russian: Новикова Т.Н., Ашуров А.Б., Киселева М.В., Плотникова М.О., Подопригора Е.А., Сайганов С.А. и др. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической практике: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. *Кардиология*. 2020;60(4):54–61]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1023
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CR382). 2020. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (КР382). 2020. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/382_1)]
- Belenkov Yu.N., Shakaryants G.A., Khabarova N.V., An G.V. Anticoagulant Therapy in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Kardiologiya*. 2018;58(10):45–52. [Russian: Беленков Ю.Н., Шакарянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2018;58(10):45–52]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10177
- Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2018;115(17):287–94. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0287
- Arnsen Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, Reges O, Balicer R, Leibowitz M et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardiology*. 2020;145(3):178–86. DOI: 10.1159/000504877
- Sy J, Hsiung J-T, Edgett D, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Lau WL. Cardiovascular and Bleeding Outcomes with Anticoagulants across Kidney Disease Stages: Analysis of a National US Cohort. *American Journal of Nephrology*. 2021;52(3):199–208. DOI: 10.1159/000514753
- van Gorp R, Schurgers L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015;7(11):9538–57. DOI: 10.3390/nu7115479
- Obrezan A.G., Zemchenkov A.Yu. Chronic Kidney Disease as Basis of High Thrombotic and Bleeding Risk in Patients With Atrial Fibrillation: Place of Oral Anticoagulants. *Kardiologiya*. 2018;58(4):60–70. [Russian: Обрезан А.Г., Земченков А.Ю. Хроническая болезнь почек как основа повышенного риска развития геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: место пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2018;58(4):60–70]. DOI: 10.18087/cardio.2018.4.10111
- Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M et al. Acute Kidney Injury During Warfarin Therapy Associated With Obstructive Tubular Red Blood Cell Casts: A Report of 9 Cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(6):1121–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024
- Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney International*. 2011;80(2):181–9. DOI: 10.1038/ki.2011.44
- Galloway PAG, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK et al. Vitamin K Antagonists Predispose to Calciphylaxis in Patients with End-Stage Renal Disease. *Nephron*. 2015;129(3):197–201. DOI: 10.1159/000371449
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9855):1749–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Hart RG, Wallentin L, Reilly P, Oldgren J et al. Balancing the benefits and risks of 2 doses of dabi-

- gatan compared with warfarin in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(10):900–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.042
23. Martsevich S.Yu., Navasardian A.R., Zakharova N.A., Luki-anov M.M. New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to Russian population? *Cardio-vascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):48–52. [Russian: Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препара-тами переносить на российских больных? Кардиоваскуляр-ная терапия и профилактика. 2015;14(5):48–52]
24. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nes-sel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with ri-varoxaban compared with warfarin in patients with non-valvul- ar atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ ehr342
25. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of ri-varoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показате-ли безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болез- нью почек поздних стадий. Кардиология. 2020;60(11):94–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1322
26. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Na- th KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients with Atri- al Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
27. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleve- land JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
28. Bonnemeier H, Huelsebeck M, Kloss S. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal im- pairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany – A re- spective cohort study. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculture*. 2019;23:100367. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100367
29. Chen H-Y, Ou S-H, Huang C-W, Lee P-T, Chou K-J, Lin P-C et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Drug Investigation*. 2021;41(4):341–51. DOI: 10.1007/s40261-021-01016-7
30. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Pa- tients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;euab065. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/europace/ euab065
31. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetic- ics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, di- rect Factor Xa inhibitor. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;70(5):703–12. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x
32. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrom- botic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592

Кароли Н.А., Ребров А.П.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

## Возможности и ограничения применения бета-адреноблокаторов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких

В медицинской литературе все больше внимания уделяется сопутствующим заболеваниям у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В клинической практике врачи нередко опасаются назначать бета-адреноблокаторы (бета<sub>1</sub>-адреноблокаторы) пациентам с ХОБЛ. В настоящей статье обобщаются новые результаты использования бета-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ. По данным литературы, терапия селективными бета<sub>1</sub>-адреноблокаторами существенно увеличивает выживаемость пациентов с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца, особенно перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Польза от назначения селективных бета<sub>1</sub>-адреноблокаторов при ХСН, ИМ в анамнезе перевешивает потенциальный риск, связанный с лечением, даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ. Отсутствуют убедительные данные о пользе назначения бета<sub>1</sub>-адреноблокаторов больным ХОБЛ без указанных сочетанных состояний. В настоящее время терапия селективными бета<sub>1</sub>-адреноблокаторами считается безопасной у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХОБЛ, поэтому такие кардиоселективные бета<sub>1</sub>-адреноблокаторы, как бисопролол, метопролол или небиволол, могут быть использованы в лечении пациентов из этой когорты. Неселективные бета-адреноблокаторы могут вызывать бронхоспазм и не рекомендуются к применению у пациентов с ХОБЛ. При использовании бета-адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью вероятность прогрессирования бронхообструкции у больных ХОБЛ меньше, но эту группу препаратов не сравнивали с кардиоселективными бета-адреноблокаторами. В целях безопасности прием бета<sub>1</sub>-адреноблокаторов необходимо начинать вне периода обострения ХОБЛ с небольшой дозы. Рекомендуется тщательно мониторировать возможное появление новых симптомов в виде появления/нарастания одышки, кашля или изменения в приеме других препаратов (например, повышение частоты приема короткодействующих бронхолитиков).

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ключевые слова      | Хроническая обструктивная болезнь легких; сердечно-сосудистые заболевания; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность; бета <sub>1</sub> -адреноблокаторы                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Для цитирования     | Karoli N.A., Rebrov A.P. Possibilities and limitations of the use of beta-blockers in patients with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. Kardiologiya. 2021;61(10):89–98. [Russian: Кароли Н.А., Ребров А.П. Возможности и ограничения применения бета-адреноблокаторов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2021;61(10):89–98] |
| Автор для переписки | Кароли Нина Анатольевна. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это заболевание дыхательных путей, характеризующееся, как правило, постепенным ухудшением функции легких. ХОБЛ является одной из ведущих в мире причин заболеваемости и смертности. Всемирная организация здравоохранения указывает ХОБЛ как четвертую ведущую причину смерти во всем мире (наряду с инфекциями нижних дыхательных путей) в 2015 г. Это заболевание приводит к приблизительно 3,17 млн смертей в год. В медицинской литературе все больше внимания уделяется сопутствующим заболеваниям у больных ХОБЛ. В руководстве Глобальной инициативы по ХОБЛ содержится целая глава по ведению больных с сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ, что подчеркивает их важность [1].

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто встречаются у пациентов с ХОБЛ. По данным литературы, у пациентов с ХОБЛ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности

(ХСН) выше, чем у пациентов без ХОБЛ [2–6]. Около 17% пациентов с ИМ страдают ХОБЛ. Распространенность ХОБЛ у пациентов с ХСН составляет от 20 до 32%, а распространенность ХСН у пациентов с ХОБЛ превышает 20%. Данные из реестра REPOS1 указывают на распространенность ХСН около 30% у пациентов с ХОБЛ в возрасте старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями [2]. Исследование ECLIPSE показало, что ССЗ были независимым фактором риска смерти после поправки на возраст, пол и анамнез курения в группе из 2 164 пациентов с ХОБЛ [4]. Наличие ХСН повышает риск смерти больных ХОБЛ в 1,3–1,9 раза, наличие ИБС – в 1,27–1,5 раза, сопутствующие нарушения ритма сердца – НРС (фибрилляция/трепетание предсердий) – в 1,56 раза [4].

В настоящее время проблему взаимосвязи ХОБЛ и ССЗ недостаточно обсуждать с позиции простого сочетания различных нозологических форм. Это связано с тем, что у пациентов с ХОБЛ формируются условия, способствующие развитию артериальной гипертензии

(АГ), ИБС, ХСН, НРС. Наличие при ХОБЛ «благоприятных» условий для формирования ССЗ свидетельствует о существовании сердечно-респираторного континуума с ключевой ролью ХОБЛ. В основе развития ССЗ лежит комплекс патофизиологических механизмов, влияющих непосредственно на органы-мишени или действующих опосредованно через повреждение сосудистой стенки и формирование дисфункции эндотелия, повышенной ригидности артериальной стенки. К таким факторам относят курение, системное воспаление низкой градации, гипоксемию в покое или при физической нагрузке, окислительный стресс, гиперактивацию симпатико-адреналовой системы [1, 3, 4, 6].

Связь между ХОБЛ и ССЗ варьирует в зависимости от различных фенотипов ХОБЛ [2]. В частности, у пациентов с хроническим бронхитом и частыми обострениями чаще, чем у пациентов без обострений, развиваются такие сердечно-сосудистые осложнения (ССО), как аритмия, ИМ и ХСН. Это может быть связано с превалированием воспалительно-гипоксического состояния у таких пациентов, а также с гипердиагностикой ССЗ из-за сложности дифференциальной диагностики, например, обострения ХОБЛ и декомпенсации ХСН.

Целью лечения больного ХОБЛ являются контроль над течением, профилактика прогрессирования заболевания, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни и снижение смертности. При наблюдении пациентов с сочетанными заболеваниями специалисты, как правило, сосредоточены на лечении одной патологии, при этом меньше внимания уделяют сопутствующим заболеваниям, что может отражаться на самочувствии больного. Из-за увеличения ожидаемой продолжительности жизни и улучшения как диагностических, так и терапевтических подходов это сосуществование заболеваний будет неуклонно возрастать, что определяет неизбежное увеличение количества принимаемых препаратов. Так, около 80% пациентов с ХОБЛ принимают несколько препаратов не только по поводу респираторных заболеваний и ССЗ [2]. При этом бета<sub>2</sub>-агонисты и антихолинергические средства, используемые в лечении ХОБЛ, могут иметь неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты, включая ишемические явления и НРС, а бета-адреноблокаторы могут неблагоприятно влиять на респираторные симптомы и реакцию на бронходилататоры. Это и определяет сложности в лечении пациентов с ХОБЛ и ССЗ.

Еще со времен Гиппократов существует правило – фармакотерапия должна быть эффективной и безопасной. С этой целью врач должен овладеть алгоритмом выбора лекарственного средства, режима его дозирования, знать методы оценки эффективности и безопасности препарата. Международные рандомизированные мно-

гоцентровые исследования по определению эффективности сердечно-сосудистых препаратов отдельных классов и их комбинаций преимущественно проводятся у пациентов без сопутствующих заболеваний (в том числе без ХОБЛ). Поэтому при рассмотрении вопроса об особенностях терапии ССЗ у больных ХОБЛ необходимо отметить недостаточное количество данных с позиций доказательной медицины по применению отдельных препаратов и их комбинаций при лечении пациентов этой категории.

Бета-адренергические рецепторы расположены в гладкомышечных клетках ряда органов и подразделяются на 3 подтипа: бета<sub>1</sub>-, бета<sub>2</sub>- и бета<sub>3</sub>-адренорецепторы, согласно их специфическим действиям. Бета-рецепторы встречаются в разных тканях в различных концентрациях и пропорциях: бета<sub>2</sub>-адренорецепторы в основном обнаруживаются в бронхиальной ткани, гладких мышцах сосудов и адренергических нервах; бета<sub>1</sub>-адренорецепторы встречаются в основном в сердечной мышце. В лечении используются как стимуляция, так и блокада этих рецепторов. При лечении заболеваний легких используются бета-адреномиметики в качестве бронходилататоров, поскольку желательна максимальная влияние на бета<sub>2</sub>-адренорецепторы, тогда как при лечении ИБС, АГ, тахикардий используются бета-адреноблокаторы, чтобы максимально увеличить возможное влияние на бета<sub>1</sub>-адренорецепторы. К сожалению, каждое из используемых веществ также в определенной степени влияет на рецепторы обоих типов. Таким образом, в клинической практике врачи нередко опасаются назначать бета-адреноблокаторы пациентам с ХОБЛ. Однако в рекомендациях по ведению и лечению больных ХОБЛ указано, что «лечение ССЗ у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что их следует лечить иначе при наличии ХОБЛ» [1]. Согласно российским рекомендациям по лечению острой и хронической сердечной недостаточности, ХОБЛ не является противопоказанием к терапии бета-адреноблокаторами. Кроме того, указано, что небольшое снижение функции легких не должно быть причиной для прекращения терапии бета-адреноблокаторами [7].

Целью данной статьи является обобщение новых результатов использования бета-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ. Для подготовки обзора использовались базы данных PubMed и ResearchGate, в качестве ключевых слов использовались «COPD» и «beta-blocker».

## Кому показаны бета-адреноблокаторы?

История применения бета-адреноблокаторов насчитывает более 60 лет. Среди эффектов препаратов этой группы можно отметить наличие прямой симпатической блокады, мембраностабилизирующего эффекта, сниже-

ние ишемии миокарда, увеличение вариабельности ритма сердца, уменьшение интервала QTc на электрокардиограмме, предотвращение нагрузочной гипокалиемии.

Наиболее актуальными в клинической практике оказались антигипертензивные, антиангинальные, антиаритмические, кардиопротективные свойства препаратов этой группы. Бета-адреноблокаторы могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (например, диуретиками, антагонистами кальция дигидропиридинового ряда, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) при лечении больных АГ. Они являются препаратами выбора при стенокардии, перенесенном ИМ, ХСН, тахикардиях. Опубликованы данные многих исследований, свидетельствующие о снижении числа ССО на фоне активного лечения бета-адреноблокаторами при АГ, стабильной стенокардии, после ИМ, ХСН (Goteborg Metoprolol Trail, MDC, MERIT-HF, SMT, CIBIS I, CIBIS II, MIAMI, Copernicus, COMET, MAPHY, SENIORS, CAPRICORN). Для некоторых препаратов (метопролола сукцинат, бисопролол, карведилол, небиволол) доказана способность предотвращать внезапную смерть при различных ситуациях [7].

В то же время ряд исследований показал, что бета-адреноблокаторы, имеющие большое значение при лечении ССЗ, недостаточно используются у пациентов с ХОБЛ, а также назначаются в более низких дозах, чем рекомендовано руководствами [8–15]. Анализ смертельных исходов в исследовании VALIANT (14 700 больных) показал, что при сопоставимых показателях фракции выброса (ФВ) левого желудочка – ЛЖ (34 и 35% соответственно) у больных ХОБЛ по сравнению с больными без ХОБЛ отмечались чаще случаи внезапной смерти, были выше сердечно-сосудистая смертность, летальность от любых причин. Частота приема бета-адреноблокаторов в группе пациентов с ХОБЛ была существенно ниже (51%), чем в группе больных без ХОБЛ (72%) [12]. Эти результаты дополняют данные, описанные Р.А. Neef и соавт. (2016) [13] на примере одного австралийского штата, свидетельствующие, что только 51% пациентов с ХОБЛ и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и 31% пациентов с ХОБЛ и перенесенным ИМ получают бета-адреноблокаторы. В работе К. Р. Lim и соавт. (2017) [14] из 156 пациентов, имевших хотя бы одно показание к назначению бета-адреноблокаторов, их получали лишь 34%. Одно из самых крупных из опубликованных к настоящему дню исследований основано на данных Датского национального регистра (21 год наблюдения, 140 278 пациентов с острым ИМ, из них 13 496 пациентов с ХОБЛ) [15]. Результаты исследования свидетельствуют, что больные ХОБЛ получают бета-адреноблокаторы реже, чем пациенты без ХОБЛ (53,2% против 76,2% соответственно;  $p < 0,001$ ). Факторами риска отказа от применения бета-адреноблокаторов при ХОБЛ служат пожи-

лой возраст, женский пол, тяжелое течение ХОБЛ (частые обострения, использование нескольких ингаляционных препаратов, низкая функция легких). Аналогичные данные на примере Новой Зеландии приводят и L. Parkin и соавт. [16].

Возможно, недостаточное использование бета-адреноблокаторов или их назначение в нецелевых дозах больным ХОБЛ служит одной из причин более тяжелого течения ССЗ и высокой частоты неблагоприятных исходов у пациентов этой категории.

Опасения врачей, связанные с назначением бета-адреноблокаторов больным ХОБЛ, объясняются фармакологическими свойствами препаратов этой группы: блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов может вызывать бронхоконстрикцию средних и мелких бронхов, тем самым ухудшая функцию внешнего дыхания. В официальных инструкциях по медицинскому применению бета-адреноблокаторов рекомендовано использовать их у больных ХОБЛ с осторожностью, а в ряде случаев тяжелая ХОБЛ даже рассматривается как противопоказание к применению этих препаратов, включая селективные бета-адреноблокаторы.

### Насколько безопасно назначение бета-адреноблокаторов при сочетанной сердечно-сосудистой патологии?

Ввиду того что пациенты с ХОБЛ обычно не включались в рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности бета-адреноблокаторов у больных ССЗ, понимание потенциальной пользы их применения у больных этой категории стало приходиться после получения результатов ряда ретроспективных исследований, в которых показано снижение смертности и уменьшение числа госпитализаций у пациентов с ХОБЛ и ССЗ, получавших как селективные, так и неселективные препараты.

Безопасность бета-адреноблокаторов при ХОБЛ длительное время вызывала опасения. Имевшиеся единичные сообщения о развитии острого бронхоспазма при приеме бета-адреноблокаторов привели к исключению пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией из крупных исследований по применению препаратов этой группы. При применении бета-адреноблокаторов происходит блокада как  $\beta_1$ -адренорецепторов (обуславливает антигипертензивный и кардиопротективный эффекты), так и  $\beta_2$ -адренорецепторов (приводит к спазму мелких и средних бронхов). Ухудшение вентилиции легких клинически проявляется усилением одышки. Прогнозировать дозу препарата, способную вызвать бронхоспазм, а также его тяжесть, практически невозможно. Некоторые авторы отмечают различия в «краткосрочных» и «долгосрочных» эффектах бета-адрено-

блокаторов [8]. Например, в начале приема бета-адрено-блокаторов отмечена возможность препаратов повышать гиперреактивность дыхательных путей, что нивелируется при их длительном приеме. Традиционно считается, что бета-адреноблокаторы противопоказаны при ХОБЛ из-за их бронхоспастических свойств и «конкуренции» с бета<sub>2</sub>-агонистами [8, 17]. В то же время селективные бета<sub>1</sub>-адреноблокаторы, например, бисопролол и метопролол, которые имеют в 20 раз более высокое сродство к бета<sub>1</sub>, чем к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам, менее вероятно способны вызвать бронхоспазм. В 2005 г. S. Salpeter и соавт. опубликовали мета-анализ, результаты которого свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ как однократный прием, так и длительная терапия селективными бета-адреноблокаторами не оказывают существенного влияния на функцию внешнего дыхания, ответ на прием бета<sub>2</sub>-агонистов, использование ингаляторов или респираторные симптомы [8]. В одно из самых крупных популяционных исследований (Роттердамское исследование) были включены 4324 пациента, из которых 739 использовали бета-адреноблокаторы. Период наблюдения составил в среднем 6 лет. Авторы отметили снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) как у пациентов, получавших селективные бета-адреноблокаторы, так и у пациентов, получавших неселективные препараты (снижение было выражено сильнее) [8].

В обсервационном шотландском исследовании P.M. Short и соавт. [18] при анализе подгруппы 2712 пациентов, у которых проводились серийные спирометрические измерения в течение 4 лет, не было отрицательного эффекта длительного применения бета-адреноблокаторов (88% из них были селективными) при оценке ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких даже среди более тяжелых больных, получающих трехкомпонентную ингаляционную терапию.

В настоящее время не исследована безопасность начала терапии бета-адреноблокаторами у пациентов в период обострения ХОБЛ, в связи с чем препараты не рекомендуются впервые назначать в период нарастания бронхообструкции. В то же время имеются исследования, в которых показана безопасность бета-адреноблокаторов даже у больных, госпитализированных в стационар по поводу обострения ХОБЛ, причем назначение этих препаратов примерно на 60% снижало риск смерти пациентов в условиях стационара [19].

### Эффективны ли бета-адрено-блокаторы у больных ХОБЛ?

Существует целый ряд теоретических предпосылок к использованию бета-адреноблокаторов при ХОБЛ. Потенциальными мишенями для бета-адреноблокаторов при ХОБЛ являются [5]:

- систолическая и диастолическая функции ЛЖ;
- уменьшение дилатации ЛЖ;
- защита от ишемии миокарда;
- уменьшение массы ЛЖ;
- снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- антиаритмические эффекты;
- ингибирование апоптоза миоцитов;
- защита от гипоксического симпатического влияния;
- защита от побочных эффектов бета-агонистов;
- потенциальные некардиологические мишени для бета-адреноблокаторов при ХОБЛ;
- ингибирование высвобождения эндотелина-1;
- уменьшение циркулирующих провоспалительных цитокинов;
- ингибирование хемотаксиса нейтрофилов.

Одним из опасений, связанных с применением бета-адреноблокаторов у больных ХОБЛ, является возможное увеличение частоты обострений на фоне их приема. В 2016 г. было опубликовано исследование S.P. Bhatt и соавт. [20], которое продемонстрировало в группе из 3464 пациентов, что терапия бета-адреноблокаторами снижает риск как всех обострений ХОБЛ, так и тяжелых. Наибольший эффект наблюдался у пациентов со стадией В (GOLD, 2013). О таких же результатах сообщают и другие авторы [21, 22]. В 2019 г. были опубликованы данные Датского национального регистра, включавшего информацию о 301 542 новых пользователей бета-адреноблокаторов и 1 000 633 новых потребителей любых других гипотензивных препаратов в возрасте 30–90 лет без указаний на наличие госпитализаций по поводу ХОБЛ ранее [23].

Пациенты, получавшие бета-адреноблокаторы непрерывно в течение более 6 мес, имели более низкий риск госпитализации в связи с обострением ХОБЛ во время наблюдения по сравнению с пациентами, получавшими какие-либо другие гипотензивные препараты (относительный риск – ОР 0,80 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,79–0,82). Риск госпитализации по поводу ХОБЛ был снижен в группах пациентов с ИБС (ОР 0,72 при 95% ДИ 0,69–0,75), НРС (ОР 0,76 при 95% ДИ 0,72–0,80), АГ (ОР 0,91 при 95% ДИ 0,86–0,96) [23].

Имеются доказательства того, что применение бета-адреноблокаторов может не только уменьшить риск обострений, но и улучшить выживаемость больных ХОБЛ с перенесенным ИМ, ХСН [5, 8, 11, 23–26]. Так, в одном из исследований, включавшем 2230 больных ХОБЛ, было показано, что прием бета-адреноблокаторов снижает количество обострений ХОБЛ и риск летальных исходов на 27 и 30% соответственно [22]. В другом ретроспективном когортном исследовании (5977 пациентов) сообщается, что бета-адреноблокаторы на 22% снижают общую летальность [18]. Мета-анализ 15 ретроспективных исследований, включавший 21 596 пациентов

с ХОБЛ, показал, что снижение смертности у пациентов, получавших бета-адреноблокаторы, составило 28% (38% у пациентов с ИБС и 26% у пациентов с ХСН), а снижение обострений – 38% [21]. По данным Датского национального регистра, общая смертность, а также риск смерти от ХОБЛ во время наблюдения, у пациентов, получавших бета-адреноблокаторы, были ниже, чем у пациентов, получавших другие антигипертензивные препараты (ОР 0,56 при 95% ДИ 0,53–0,59) [23]. Аналогичные результаты были получены по данным Тайваньского регистра, включившего 23 754 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу острого ИМ [27]. Пациенты, получавшие бета-адреноблокаторы, имели более низкий общий риск смерти (отношение шансов – ОШ 0,88 при 95% ДИ 0,84–0,93) по сравнению с лицами контрольной группы. При применении бета-адреноблокаторов также снижался риск повторной госпитализации по поводу ХОБЛ и других респираторных заболеваний на 12–32%. Результаты мета-анализа 15 наблюдательных исследований с участием 121 956 пациентов с ХОБЛ и ССЗ показали, что применение бета-адреноблокаторов приводит к снижению не только общей смертности на 28% ( $p < 0,05$ ), но и обострений ХОБЛ на 38% ( $p < 0,05$ ). В подгруппе пациентов с ХОБЛ и СН, получавших бета-адреноблокаторы, ОР смертности составил 0,74, т. е. снижался на 26% [21].

Авторы считают, что основная возможная причина в таком «позитивном» эффекте бета-адреноблокаторов заключается в так называемой двойной кардиопротекции: воздействии препаратов на миокард вместе с уменьшением риска обострений ХОБЛ (снижение системного воспаления) [23, 27]. Благоприятное влияние бета-адреноблокаторов на риск обострения ХОБЛ может иметь особое значение, так как профилактика острого обострения является одной из целей долгосрочного лечения ХОБЛ. Заманчиво связывать этот эффект с улучшением течения ССЗ, приводящим к снижению одышки – кардинального симптома обострения ХОБЛ. Тем не менее, по данным некоторых авторов [21], этот эффект сохранялся после поправки на ССЗ, а это указывает на то, что бета-адреноблокаторы оказывают независимое влияние на течение ХОБЛ. В исследованиях на животных длительное лечение бета-адреноблокаторами сопровождалось защитным действием на чувствительность дыхательных путей к метахолину у sensibilizированных и зараженных мышей [21]. Экспериментальное исследование показало, что бета-адреноблокаторы не только уменьшают содержание воспалительных клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, полученной у мышей, но также снижают уровни цитокинов, таких как интерлейкины (IL) -13, IL-10, IL-5 и трансформирующий ростовой фактор ( $TGF-\beta_1$ ) [21]. Кроме того, длительное лечение бета-адреноблокаторами также приводило к заметному, зависимому от вре-

мени снижению количества бокаловидных клеток и содержания муцина в эпителии дыхательных путей [21]. На моделях животных показано, что бета-адреноблокаторы активируют бета<sub>2</sub>-адренорецепторы в легких и таким образом повышают эффективность бронхолитических средств [28]. Клиническое исследование подтверждает этот вывод, показывая, что длительный прием бета-адреноблокаторов у пациентов с бронхиальной астмой (БА) снижает гиперреактивность дыхательных путей [29]. Таким образом, при длительном применении при ХОБЛ бета-адреноблокаторы могут оказывать положительное противовоспалительное и бронхозащитное действие.

Однако имеющиеся данные не столь однозначны. В одном из недавних исследований было показано, что бета-адреноблокаторы снижают выживаемость у кислородозависимых пациентов с ХОБЛ [30]. В другом более раннем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что селективные бета-адреноблокаторы ухудшают бронхообструкцию у больных ХОБЛ [31]. Имеется также информация о том, что некоторые бета-адреноблокаторы теряют свою селективность при использовании в высоких дозах. При длительных наблюдениях (более 7 лет) установлено, что применение селективного бета-адреноблокатора атенолола у пациентов с ХОБЛ и ИБС вызывало снижение ОФВ<sub>1</sub> на 200 мл в год [32]. В 2019 г. были опубликованы результаты проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования бета-LOCK COPD, в котором участвовали пациенты с ХОБЛ средней и тяжелой степени без абсолютных показаний к терапии бета-адреноблокаторами [33]. Пациентам назначался метопролол или плацебо, при этом первичной конечной точкой являлось время до первого обострения ХОБЛ (вторичные конечные точки включали частоту обострений и смертность). Исследование было прекращено досрочно из-за отсутствия преимуществ метопролола в отношении первичной конечной точки и проблем безопасности.

### Какие бета-адреноблокаторы можно использовать у пациентов с ХОБЛ?

Основная проблема, к которой обращаются многие авторы, это использование селективных и неселективных бета-адреноблокаторов [34] (см. табл. 1). В мета-анализе Y. Ni и соавт. [35] были оценены исследования, сфокусированные на использовании отдельных бета-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ. Результаты проанализированных исследований противоречивы. В целом отмечено небольшое снижение ОФВ<sub>1</sub>, которое было более выраженным при применении неселективных бета-адреноблокаторов. Другим крупным исследованием для изучения использования бета-адреноблока-

**Таблица 1. Характеристика наиболее часто используемых бета-адреноблокаторов**

| Название                                                                           | ВСА | Периферическая вазодилатация | Среднесуточная доза при пероральном приеме |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>I. Неселективные бета-адреноблокаторы (бета<sub>1</sub> + бета<sub>2</sub>)</b> |     |                              |                                            |
| Картеолол                                                                          | +   |                              | 2,5–20 мг 1–2 раза в сутки                 |
| Надолол                                                                            | 0   |                              | 40–320 мг 1 раз в сутки                    |
| Пенбутолол                                                                         | +   |                              | 20–80 мг 1–2 раза в сутки                  |
| Пиндолол                                                                           | ++  |                              | 10–40 мг 2 раза в сутки                    |
| Пропранолол                                                                        | 0   |                              | 40–180 мг 2 раза в сутки                   |
| Соталол                                                                            | 0   |                              | 40–160 мг 2 раза в сутки                   |
| Тимолол                                                                            | 0   |                              | 5–40 мг 2 раза в сутки                     |
| <b>II. Селективные бета-адреноблокаторы (бета<sub>1</sub>)</b>                     |     |                              |                                            |
| Ацебутолол                                                                         | +   |                              | 200–800 мг 1–2 раза в сутки                |
| Атенолол                                                                           | 0   |                              | 25–100 мг 1 раз в сутки                    |
| Бетаксолол                                                                         | 0   |                              | 5–20 мг 1 раз в сутки                      |
| Биспролол                                                                          | 0   |                              | 2,5–10 мг 1 раз в сутки                    |
| Целипролол                                                                         | +   | +                            | 200–600 мг 1 раз в сутки                   |
| Эсмолол                                                                            | 0   |                              | Только внутривенно                         |
| Метопролол                                                                         | 0   |                              | 50–100 мг 1–2 раза в сутки                 |
| Небиволол                                                                          | 0   |                              | 2,5–10 мг 1 раз в сутки                    |
| <b>III. Альфа<sub>1</sub>- и бета<sub>1</sub>-адреноблокаторы</b>                  |     |                              |                                            |
| Буциндолол                                                                         | +   | +                            | 25–100 мг 2 раза в сутки                   |
| Карведилол                                                                         | 0   | +                            | 3,125–50 мг 2 раза в сутки                 |
| Лабеталол                                                                          | +   | +                            | 200–800 мг 2 раза в сутки                  |

ВСА – внутренняя симпатомиметическая активность.

торов при ХОБЛ был анализ в подгруппах исследования OPTIMIZE-HF [36]. В этом исследовании не было выявлено различий между селективными и неселективными препаратами.

В одном из крупных ретроспективных когортных исследований (35 082 больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС, ХСН и АГ) показано, что прием пациентами бета-адреноблокаторов значительно снижает годовую смертность и частоту госпитализации из-за респираторных заболеваний по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, не получавших бета-адреноблокаторы [37].

Сопоставимые результаты были получены по данным Тайваньского регистра, включавшего 27 799 пациентов с ХОБЛ, получавших и не получавших бета-адреноблокаторы [38]. Больные, принимавшие селективные бета-адреноблокаторы, имели более низкий риск клинически значимых обострений, чем не получавшие бета-адреноблокаторы (ОШ 0,90 при 95% ДИ 0,85–0,96). Напротив, получавшие неселективные бета-адреноблокаторы пациенты имели более высокий риск клинически значимых обострений, чем те, кто их не использовал (ОШ 1,21 при 95% ДИ 1,14–1,27). Более высокий риск выраженного обострения при увеличении средней суточной дозы или в течение первых 300

дней приема был обнаружен при применении неселективных бета-адреноблокаторов, но не селективных препаратов.

Среди селективных бета-адреноблокаторов наименьшее влияние на функцию внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ оказывает биспролол [39]. Исследования показали, что применение биспролола пациентами с сочетанием ХСН и ХОБЛ приводило к некоторому снижению ОФВ<sub>1</sub>, но в отсутствие значимого негативного влияния на респираторные симптомы и качество жизни [40], а использование селективного бета-адреноблокатора при сочетании ХСН и ХОБЛ действительно предпочтительнее, чем назначение неселективного бета-адреноблокатора [19, 41]. В перекрестном исследовании A. Jabbour и соавт. (2010) [19] у 51 пациента с ХОБЛ и ХСН оценивалась терапия биспрололом, метопрололом и карведилолом в течение 6 нед. ОФВ<sub>1</sub> был самым низким при применении карведилола и самым высоким при приеме биспролола и метопролола. В другом рандомизированном контролируемом исследовании, сравнивающем влияние биспролола (средняя доза 6,4 мг) и карведилола (средняя доза 47 мг) у пациентов с ХСН и ХОБЛ, ОФВ<sub>1</sub> увеличился на 137 мл при приеме биспролола, в то время как при приеме карведилола увеличение было всего на 30 мл [42].

В работе Y. L. Huang и соавт. (2017) [38] применение только селективного бета-адреноблокатора бетаксолола сопровождалось значительно меньшим риском развития тяжелых обострений (ОШ 0,75 при 95% ДИ 0,60–0,95). Для других четырех селективных бета-адреноблокаторов (ацебутолол, атенолол, биспролол и метопролол) наблюдались более низкие риски обострения (при 95% ДИ 0,85–0,97), хотя они не достигли статистической значимости. Два неселективных бета-адреноблокатора (лабеталол и пропранолол) были связаны со значительно более высоким риском обострений (ОШ 1,49 при 95% ДИ 1,32–1,67 для лабеталола; ОШ 1,16 при 95% ДИ 1,10–1,23 для пропранолола) [38].

В исследовании Y. Kubota и соавт. [43] проводилось сравнение селективного бета-адреноблокатора (биспролол) и неселективного бета-адреноблокатора (карведилол) у больных ХОБЛ и ХСН. В группе биспролола общая смертность в связи с ХСН и число обострений ХОБЛ были ниже, чем в группе карведилола. Показатель ОФВ<sub>1</sub> в этом исследовании не оценивался. В работе V. Su и соавт. (2016) на примере анализа 11 558 пациентов показан дозозависимый эффект биспролола по влиянию на выживаемость (для низких доз ОР 0,76 при 95% ДИ 0,59 – 0,97;  $p < 0,030$ ; для высоких доз ОР 0,40 при 95% ДИ 0,26 – 0,63;  $p < 0,001$ ). Карведилол и метопролол не показали значимого влияния на выживаемость пациентов с ХОБЛ и ХСН [44].

Опыт последних лет показывает, что комбинированные неселективные бета- и альфа-адреноблокаторы лабеталол и карведилол хорошо переносятся больными ХОБЛ, не имеющими обратимой обструкции дыхательных путей и гиперреактивности. У пациентов с ХОБЛ блокада альфа-адренорецепторов может приводить к легкой бронходилатации, что компенсирует бронхоспазм, вызванный влиянием неселективного бета-адреноблокатора [45, 46]. Действие карведилола на функцию легких сравнивали с селективными бета-адреноблокаторами (биспролол и метопролол) у 35 пациентов с ХОБЛ и ХСН. Показатель ОФВ<sub>1</sub> был выше при применении биспролола и ниже при применении карведилола: биспролол – 2,0 (95% ДИ 1,79–2,22), метопролол – 1,93 (95% ДИ 1,73–2,14), карведилол – 1,85 (95% ДИ 1,67–2,03). При этом результаты теста с 6-минутной ходьбой не отличались [41]. В других исследованиях при применении карведилола или лабеталола не было выявлено статистически значимых изменений ОФВ<sub>1</sub>. В двух ретроспективных исследованиях была продемонстрирована хорошая переносимость карведилола у более 80% пациентов с коморбидной патологией [40]. В 2018 г. были опубликованы результаты популяционного когортного исследования, проведенного в Италии. В него были включены 51 214 больных с ХСН и ХОБЛ, из которых 11 844 (23,1%) получали карведилол и 39 370 (76,9%) – один из селективных бета-адреноблокаторов (метопролол, биспролол, небиволол). Период наблюдения составил 5 лет. Согласно полученным данным, в группе пациентов, получавших карведилол, было статистически значимо больше число госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и случаев отмены бета-адреноблокатора по сравнению с группой больных, получавших другие препараты [47].

Еще одним селективным бета-адреноблокатором является метопролол. Он менее селективен, чем биспролол [48]. В то же время в исследовании А. Samsari и соавт. [49] было показано, что метопролол безопасен у пациентов с ХОБЛ, поэтому, по мнению некоторых авторов, этот препарат может использоваться в качестве начальной терапии.

В лечении пожилых (старше 70 лет) больных с ХСН доказан эффект небиволола, обладающего высоким профилем безопасности. Небиволол представляет собой третье поколение бета-адреноблокаторов с высокой бета<sub>1</sub>-селективностью и вазодилатирующими свойствами. Препарат показал свою эффективность у пациентов с ХОБЛ и ХСН. Респираторные эффекты небиволола были исследованы на моделях животных, у здоровых добровольцев и в клинических исследованиях у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой. В отличие от других бета-адреноблокаторов небиволол, который вызывает эндоген-

ную продукцию оксида азота и влияет на окислительный каскад, оказался клинически хорошо переносимым у пациентов с респираторными заболеваниями [50].

### Возможно ли сочетанное назначение бета-адреноблокаторов и бета-агонистов?

Длительно действующие (ДД) бета<sub>2</sub>-агонисты и длительно действующие антихолинергические (ДДАХ) препараты в режиме моно- или комбинированной терапии служат основными лекарственными средствами базисной терапии ХОБЛ. Достаточно важным представляется вопрос сочетания бета-адреноблокаторов и бета<sub>2</sub>-агонистов у пациентов с мультиморбидной патологией. Ряд исследований свидетельствует о неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектах бета<sub>2</sub>-агонистов, которые могут усугубляться при наличии у пациентов с ХОБЛ предшествующей ИБС, тахикардий, в условиях обострения ХОБЛ с явлениями гипоксемии [5, 17, 26].

Имеются указания об уменьшении побочных эффектов бета<sub>2</sub>-агонистов при сочетанном приеме бета-адреноблокаторов [26]. Было показано, что даже низкая доза селективного бета-адреноблокатора, такого как атенолол, может защищать от хронотропного, инотропного и электрокардиографического эффектов вдыхаемых бета-агонистов, которые опосредуются стимуляцией бета-адренорецепторов, расположенных в сердце [5]. У пациентов парадоксально увеличивается бронхиальный ответ на бронходилататорную терапию посредством увеличения ОФВ<sub>1</sub> при введении бета-адреноблокаторов [39, 51].

В мета-анализе, проведенном V. Petta и соавт. (2017) [28], показано, что применение селективных бета-адреноблокаторов и ДД бета<sub>2</sub>-агонистов у больных ХОБЛ и ССЗ снижает смертность и частоту обострений. По мнению М. Т. Dransfield и соавт. (2018) [52], анализ данных 16 485 пациентов, получавших бета-адреноблокаторы и ингаляции флутиказона фууроата, вилантерола, флутиказон в комбинации с вилантеролом или плацебо, позволяет констатировать отсутствие неблагоприятного влияния на течение ХОБЛ или повышения риска развития ССО у пациентов, получавших одновременно бета-адреноблокаторы и ДД бета<sub>2</sub>-агонисты. В этой ситуации становится оправданным применение сочетанной терапии препаратами двух групп у пациентов с ССЗ и сопутствующей стабильной ХОБЛ.

В то же время в работе S. Jabbal и соавт. (2017) [53] указывается, что пациентам с ХОБЛ, нуждающимся в бета-адреноблокаторах, следует назначать сопутствующую терапию ДДАХ препаратами для защиты от возможного бронхоспазма, особенно при использовании неселективного препарата или биспролола в более высоких дозах. При отмене ДДАХ препаратов в данном исследовании пациенты продолжали прием ингаляционных

глюкокортикостероидов в сочетании с ДД бета<sub>2</sub>-агонистами. У пациентов, получавших карведилол, отмечено ухудшение функции легких, что не наблюдалось при приеме бисопролола. Данный эффект авторы объясняют максимальной селективностью бисопролола. Было показано, что ДДАХ препараты, такие как тиотропий бромид, устраняют бронхоконстрикцию даже при использовании неселективного бета-адреноблокатора пропранолола у пациентов с бронхиальной астмой [5]. Теоретически пациенты с наиболее тяжелым течением ХОБЛ подвергаются наибольшему риску бронхоконстрикции, вызванной бета-адреноблокаторами, поэтому у таких пациентов препаратом выбора для лечения ХОБЛ будут ДДАХ препараты, возможно, в комбинации с ДД бета<sub>2</sub>-агонистами.

Помимо длительно действующих бронхолитиков, пациенты с ХОБЛ часто используют симптоматическую терапию короткодействующими (КД) бета-агонистами и антихолинергическими препаратами. Показано, что у пациентов, не получавших бета-адреноблокаторы, прием КД бета-агонистов ассоциирован с повышением риска внезапной сердечной смерти (ОР 3,3 при 95% ДИ 1,4–7,7;  $p < 0,005$ ), что не отмечено при сочетанном приеме бета-адреноблокаторов (ОР 1,3 при 95% ДИ 0,7–2,3;  $p = 0,39$ ) [54].

### Как правильно назначать бета-адреноблокаторы пациентам с ХОБЛ?

Учитывая фактор отягощенного течения и повышения риска смерти у коморбидных пациентов, бета-адреноблокаторы необходимо рекомендовать всем больным ХОБЛ при наличии показаний к применению этих препаратов (ИБС, ХСН, рефрактерные к другим средствам АГ, тахикардии) в отсутствие абсолютных противопоказаний. Предпочтение следует отдавать препаратам с максимальной выраженной бета<sub>1</sub>-селективностью.

Лечение бета-адреноблокаторами при ХОБЛ должно начинаться осторожно, с минимальной терапевтической стартовой дозы. Чтобы не вызвать усиления бронхообструкции, следует назначать бета-адреноблокаторы при стабилизации ХОБЛ с минимальных доз под контролем ОФВ<sub>1</sub> и самочувствия больного. Дозы увеличивают медленно – не чаще 1 раза в 2 нед, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении уровня артериального давления (АД) – 1 раз в месяц, до достижения оптимальной дозы, указанной в качестве терапевтической. Необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная дозировка бета-адреноблокатора, которая определяется снижением ЧСС до менее 70 уд/мин. Только снижение ЧСС, а не доза бета-адреноблокатора и не исходная ЧСС, определяет эффективность лечения. На каждые 5 уд/мин снижения ЧСС достигается снижение риска смерти больных ХСН на 18% [7].

### Примеры титрования дозы бета-адреноблокатора:

- А. Для бисопролола: 1,25 мг – 2 нед; затем 2,5 мг до 4-й недели; 3,75 мг до 6-й недели, 5 мг до 8-й недели, 7,5 мг до 10-й недели и затем – 10 мг/сут к 12-й неделе лечения. При плохой переносимости (появление побочных реакций и снижение систолического АД менее 85 мм рт. ст.) титрование проводится с промежутками по 4 нед, и оптимальная доза будет достигнута лишь к 24 й неделе после начала терапии [7].
- Б. Для метопролола сукцината шаги титрования составят: 12,5, 25, 50, 75–100, 200 мг/сут.
- В. Для карведилола: 3,125 мг 2 раза в сутки, затем 6,25 мг 2 раза, затем 12,5 мг 2 раза, затем 18,75 мг 2 раза и, наконец, 25 мг 2 раза в сутки.
- Г. Для небиволола – 1,25 мг, затем – 2,5 мг, перевод на 5 мг, потом – 7,5 и 10 мг/сут [7].

Незначительное ухудшение респираторных симптомов или снижение ОФВ<sub>1</sub> в начале терапии ХОБЛ не должно вести к отмене бета-адреноблокатора. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами и в случае персистирования или нарастания симптомов – отмена бета-адреноблокатора. Важным условием является также проведение адекватной бронхолитической терапии, лучше ДДАХ препаратами.

### Заключение

Таким образом, терапия селективными бета-адреноблокаторами оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Отсутствуют убедительные данные о пользе назначения бета-адреноблокаторов больным хронической обструктивной болезнью легких без этих сочетанных состояний. В настоящее время терапия селективными бета-адреноблокаторами считается безопасной у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких. Польза от применения селективных бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности, перенесенном инфаркте миокарда перевешивает потенциальный риск, связанный с лечением, даже у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких. Селективные бета-адреноблокаторы, такие как бисопролол, метопролол или небиволол, могут быть использованы при хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваниях. Неселективные бета-адреноблокаторы, такие как пропранолол, могут вызывать бронхоспазм и не должны использоваться у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью вызывают меньшее снижение функции легких, чем пропранолол, но их не сравнивали с селективными препаратами. В целях безопасности прием бета-адреноблокаторов

необходимо начинать вне периода обострения хронической обструктивной болезни легких с небольшой дозы. Рекомендуются тщательно мониторировать возможное появление новых симптомов в виде появления или нарастания одышки, кашля или изменения в приеме препаратов (например, повышение частоты приема короткодействующих бронхолитиков).

## Финансирование

Авторы подтверждают отсутствие источника финансирования данной работы.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.04.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*. 2019;53(5):1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019
- Corrao S, Brunori G, Lupo U, Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *European Respiratory Review*. 2017;26(145):160123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2016
- Karoli N.A., Orlova E.E., Markova A.V., Rebrov A.P. Comorbidity in chronic obstructive lung disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2008;9(1):41–3. [Russian: Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В., Ребров А.П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2008;9(1):41–3]
- Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Medicine*. 2013;107(9):1376–84. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001
- Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *The European Respiratory Journal*. 2016;48(3):880–8. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015
- Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):171–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.046
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;4:CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.pub2
- Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2005;98(7):493–7. DOI: 10.1093/qjmed/hci080
- Lipworth B, Skinner D, Devereux G, Thomas V, Ling Zhi Jie J, Martin J et al. Underuse of  $\beta$ -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2016;102(23):1909–14. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309458
- Albouaini K, Andron M, Alahmar A, Egred M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2007;2(4):535–40. PMID: 18268926
- Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(3):292–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp001
- Neef PA, McDonald CF, Burrell LM, Irving LB, Johnson DF, Steinfort DP. Beta-blockers are under-prescribed in patients with chronic obstructive pulmonary disease and co-morbid cardiac disease: Brief Communications. *Internal Medicine Journal*. 2016;46(11):1336–40. DOI: 10.1111/imj.13240
- Lim KP, Loughrey S, Musk M, Lavender M, Wrobel J. Beta-blocker under-use in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:3041–6. DOI: 10.2147/COPD.S144333
- Rasmussen DB, Bodtger U, Lamberts M, Nicolaisen SK, Sessa M, Capuano A et al. Beta-blocker, aspirin, and statin usage after first-time myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide analysis from 1995 to 2015 in Denmark. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2020;6(1):23–31. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcy063
- Parkin L, Quon J, Sharples K, Barson D, Dummer J. Underuse of beta-blockers by patients with COPD and co-morbid acute coronary syndrome: A nationwide follow-up study in New Zealand. *Respirology*. 2020;25(2):173–82. DOI: 10.1111/resp.13662
- Ling Y, Saleem W, Shee CD. Concomitant use of  $\beta$ -blockers and 2-agonists. *European Respiratory Journal*. 2008;31(4):905–6. DOI: 10.1183/09031936.00153707
- Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d2549. DOI: 10.1136/bmj.d2549
- Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellemkjaer S, Coleman CF et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized crossover trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(17):1780–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.024
- Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, Washko GR, Budoff M, Kim Y et al.  $\beta$ -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*. 2016;71(1):8–14. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207251
- Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-Blockers Reduced the Risk of Mortality and Exacerbation in Patients with COPD: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048
- Rutten FH.  $\beta$ -Blockers May Reduce Mortality and Risk of Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(10):880–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.112
- Nielsen AO, Pedersen L, Sode BF, Dahl M.  $\beta$ -Blocker Therapy and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Danish Nationwide Study of 1.3 Million Individuals. *EclinicalMedicine*. 2019;7:21–6. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.01.004
- Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2012;12(1):48. DOI: 10.1186/1471-2466-12-48
- van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, Welten GMJM, Schouten O, Witteveen HJ et al. Impact of Cardioselective  $\beta$ -Blockers on Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(7):695–700. DOI: 10.1164/rccm.200803-384OC
- Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J et al. Heart Failure and Chronic Obstructive Pul-

- monary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(21):2127–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.020
27. Su T-H, Chang S-H, Kuo C-F, Liu P-H, Chan Y-L.  $\beta$ -blockers after acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based observational study. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0213187. DOI: 10.1371/journal.pone.0213187
28. Petta V, Perlikos F, Loukides S, Bakakos P, Chalkias A, Iacovidou N et al. Therapeutic effects of the combination of inhaled beta2-agonists and beta-blockers in COPD patients with cardiovascular disease. *Heart Failure Reviews*. 2017;22(6):753–63. DOI: 10.1007/s10741-017-9646-z
29. Lin R, Peng H, Nguyen LP, Dudekula NB, Shardonofsky F, Knoll BJ et al. Changes in  $\beta$ 2-adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of ' $\beta$ -blockers' in a murine asthma model. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;21(1):115–24. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.06.003
30. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of Cardiovascular Drugs on Mortality in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Time-Dependent Analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(7):715–20. DOI: 10.1164/rccm.201208-1565OC
31. Dorow P, Thalhofer S, Bethge H, Disselhoff G, Wagner G. Long-Term Treatment of Angina Pectoris with Bisoprolol or Atenolol in Patients with Chronic Obstructive Bronchitis: A Randomized, Double-Blind Crossover Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1990;16(Suppl 5):S36–44. DOI: 10.1097/00005344-199006165-00008
32. Bova A.A., Lapitskiy D.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical news*. 2007;9:7–14. [Russian: Бова А.А., Лапицкий Д.В. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинские новости. 2007;9:7-14. Доступно на: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=208>]
33. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(24):2304–14. DOI: 10.1056/NEJMoa1908142
34. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(1):99–124. [Russian: Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J., Tamargo J., Maggioni A.P., Dargie H. и др. Документ о согласии экспертов по блокаторам  $\beta$ -адренергических рецепторов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(1):99-124]
35. Ni Y, Shi G, Wan H. Use of Cardiosensitive  $\beta$ -Blockers in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-controlled, Blinded Trials. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(6):2051–65. DOI: 10.1177/03000605120400602
36. Mentz RJ, Wojdyla D, Fiuzat M, Chiswell K, Fonarow GC, O'Connor CM. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(4):582–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.041
37. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between  $\beta$ -blocker therapy and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax*. 2012;67(11):977–84. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201945
38. Huang YL, Lai C-C, Wang Y-H, Wang C-Y, Wang J-Y, Wang H-C et al. Impact of selective and nonselective beta-blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12:2987–96. DOI: 10.2147/COPD.S145913
39. Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1986;31(2):143–7. DOI: 10.1007/BF00606650
40. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(7):684–90. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp066
41. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2008;63(4):301–5. DOI: 10.1136/thx.2007.081893
42. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respiratory Medicine*. 2011;105(Suppl 1):S44–9. DOI: 10.1016/S0954-6111(11)70010-5
43. Kubota Y, Asai K, Furuse E, Nakamura S, Murai K, Tsukada YT et al. Impact of  $\beta$ -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10(1):515–23. DOI: 10.2147/COPD.S79942
44. Su VY-F, Chang Y-S, Hu Y-W, Hung M-H, Ou S-M, Lee F-Y et al. Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine*. 2016;95(5):e2427. DOI: 10.1097/MD.0000000000002427
45. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):497–502. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.063
46. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2002;21(12):1290–5. DOI: 10.1016/S1053-2498(02)00459-X
47. Sessa M, Mascolo A, Scavone C, Perone I, Di Giorgio A, Tari M et al. Comparison of Long-Term Clinical Implications of Beta-Blockade in Patients With Obstructive Airway Diseases Exposed to Beta-Blockers With Different  $\beta$ 1-Adrenoreceptor Selectivity: An Italian Population-Based Cohort Study. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1212. DOI: 10.3389/fphar.2018.01212
48. Baker JG. The selectivity of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists at the human  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  and  $\beta_3$ -adrenoceptors:  $\beta$ -Blockers and  $\beta$ -adrenoceptor selectivity. *British Journal of Pharmacology*. 2005;144(3):317–22. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706048
49. Çamsarı A, Arkan S, Avan C, Kaya D, Pekdemir H, Çiçek D et al. Metoprolol, a B-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart and Vessels*. 2003;18(4):188–92. DOI: 10.1007/s00380-003-0706-z
50. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2009;3(4):317–27. DOI: 10.1177/1753944709104496
51. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. *Chest*. 2005;127(3):818–24. DOI: 10.1378/chest.127.3.818
52. Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR et al.  $\beta$ -Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(5):608–14. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201708-626OC
53. Jabbal S, Anderson W, Short P, Morrison A, Manoharan A, Lipworth BJ. Cardiopulmonary interactions with beta-blockers and inhaled therapy in COPD. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017;110(12):785–92. DOI: 10.1093/qjmed/hcx155
54. Narayanan K, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Zhang L, Chugh H et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Sudden Cardiac Death. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(5):381–7. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.06z

Орлова Я. А.<sup>1,2</sup>, Беграмбекова Ю. Л.<sup>1,2</sup>, Плисюк А. Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> МГУ им. М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

## МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ.

### СПИРОНОЛАКТОН: НОВЫЙ ПОВОРОТ СТАРОЙ ИСТОРИИ

В материале представлены последние данные о возможностях более широкого применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов по имеющимся показаниям, а также расширении показаний к применению этой группы препаратов в контексте новой коронавирусной инфекции 2019 года. Обсуждаются перспективы более широкого выявления альдостеронизма с помощью нового диагностического подхода, включающего дополнительную оценку реакции артериального давления на спиронолактон.

**Ключевые слова** Спиронолактон; АГ; COVID-19; альдостеронизм

**Для цитирования** Orlova Ya. A., Begrambekova Yu. L., Plisyuk A. G. Expert opinion. Spironolactone: a new twist on an old story. *Kardiologiya*. 2021;61(10):99–103. [Russian: Орлова Я. А., Беграмбекова Ю. Л., Плисюк А. Г. Мнение по проблеме. Спиронолактон: новый поворот старой истории. *Кардиология*. 2021;61(10):99–103]

**Автор для переписки** Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Спиронолактон – препарат с более чем полувековой историей, относится к классу антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и достаточно широко в настоящее время используется в лечении сердечной недостаточности (СН) и артериальной гипертензии (АГ).

Эта группа препаратов в целом и спиронолактон, в частности, доказали свое положительное влияние на прогноз у пациентов с СН в рандомизированных клинических исследованиях [1–3]. У пациентов с АГ рандомизированные клинические исследования с твердыми конечными точками и препаратами этой группы не проводились. Тем не менее в Европейских рекомендациях по лечению АГ [4] предлагается назначать спиронолактон четвертым препаратом для преодоления рефрактерности к антигипертензивной терапии (Класс рекомендаций I, уровень доказанности B). В Российских рекомендациях 2020 года указывается: «Пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне тройной комбинированной терапии, рекомендуется добавление спиронолактона ЕОК/ЕОАГ IV (УУР А, УДД [5])». Такие выводы были сделаны исходя из результатов небольших испытаний [6–10], вторичного анализа исследования ASCOT [11], в котором спиронолактон продемонстрировал высокую эффективность при лечении рефрактерной АГ, и поддержаны данными исследования PATHWAY с суррогатными конечными точками [12].

Еще одним показанием для назначения АМКР является первичный альдостеронизм (ПА), развивающийся на фоне альдостерон-продуцирующей аденомы или двусторонней гиперплазии надпочечников. Связь между АГ и ПА была выявлена более полувека назад. Первым зарегистрированным случаем был пациент с тяжелым течением АГ и гипокалиемией, связанными с повышенной се-

крецией альдостерона. У этого пациента АГ была вылечена адреналэктомией [13]. При двусторонних формах ПА односторонняя или двусторонняя адреналэктомия редко корректирует гипертензию, и этих пациентов лечат медикаментозно с помощью АМКР.

## Обсуждение

В настоящее время широко обсуждается вопрос о надежности рутинных методов скрининга на ПА, требующих предварительной подготовки в течение 4–6 недель, включая значительные изменения в антигипертензивной терапии. Общепринятый скрининг выявлял ПА на основании определения концентрации альдостерона в плазме и отношения альдостерона к ренину. Однако в последние годы получены надежные доказательства того, что однократное определение концентрации альдостерона в плазме не отражает истинный статус. В качестве стандарта для выявления ПА рекомендуется использовать интегрированный метод, оценивающий экскрецию альдостерона с мочой за 24 часа [14]. По данным этого теста распространенность ПА в 3–5 раз превышает общепринятый в настоящее время показатель 3–5% среди пациентов с АГ [15]. В исследовании Brown JM с соавт. скорректированные оценки распространенности биохимически явного ПА составили 11,3% у нормотоников, 15,7% при АГ 1-й степени, 21,6% при АГ 2-й степени и 22% при резистентной АГ [16].

Многие эксперты согласны с тем, что диагностические тесты, которые использовались на протяжении десятилетий, могли ограничивать возможность выявления большинства случаев альдостеронизма, и предлагают ввести новый диагностический подход, включающий дополнительную оценку реакции артериального давления (АД) на спиронолактон [17].

К настоящему времени собрано значительное число доказательств того факта, что ренин-независимая продукция альдостерона является распространенным фенотипом, который диагностируется как ПА только в тяжелых стадиях и, как правило, не распознается в более легких случаях. Выраженность этого биохимического фенотипа пропорциональна величине повышения АД, увеличивает риск возникновения АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, признание вклада повышения уровня альдостерона в развитие АГ дает дополнительные возможности снижения АД с помощью АМКР [18–20]. В этом контексте крайне важным является внедрение современных методов скрининга на ПА и расширение показаний к его использованию [21]. В апреле 2021 года опубликованы данные о фармакоэкономическом обосновании такого подхода. Li N. с соавт. показали, что в системе здравоохранения Китая стратегия скрининга всех пациентов с АГ на ПА может быть более рентабельной, чем скрининг только пациентов с высоким риском и обеспечение стандартного антигипертензивного лечения для пациентов с АГ низкого риска [22].

Еще один повод для обращения к потенциалу АМКР дала развернувшаяся в последний год пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Основная гипотеза, описывающая путь, по которому SARS-CoV-2 проникает в клетки, связана с участием ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) [23]. В настоящее время доказано, что применение ингибиторов АПФ или сартанов не увеличивает риск заражения новым коронавирусом и не утяжеляет течение COVID-19 [24]. При этом в целом ряде исследований показано, что прогрессирующая активация оси ангиотензин II – рецептор ангиотензина типа 1 (AT1R) – альдостерон может быть ответственной за системную и легочную вазоконстрикцию, воспаление и окислительное повреждение органов и при новой коронавирусной инфекции [25–27]. Результатом этих процессов может стать одно из частых и опасных осложнений COVID-19 – легочный фиброз [28]. Спиронолактон хорошо известен, как эффективное антифибротическое средство [29, 30]. В экспериментальных работах он снижал токсическое поражение легких при проведении химио- и радиотерапии рака молочной железы [31]. Этот препарат способен восстанавливать баланс между синтезом и распадом коллагена и уменьшать выраженность фиброза в разных органах, в том числе легких [32].

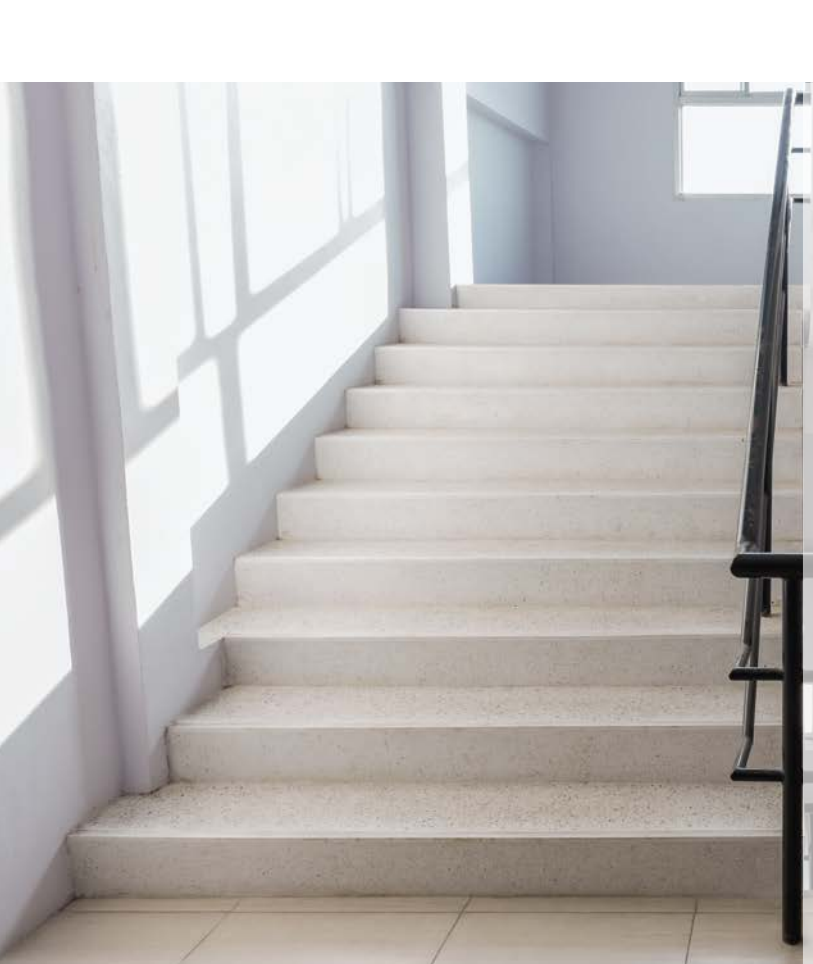
В доклиническом исследовании Barut с соавт. показали, что раннее лечение спиронолактоном уменьшало инфильтрацию нейтрофилами, индукцию синтазы оксида азота, окислительный стресс и гистопатологические повреждения альвеол после острого повреждения легких [33]. Благодаря этому АМКР с успехом применялись при остром респираторном дистресс-синдроме, кото-

рым часто заканчиваются вирусные пневмонии [34, 35]. Кроме этого, 37% пациентов с COVID-19 имеют гипокалиемию (3–3,5 ммоль/л) и еще 18% – выраженную гипокалиемию (<3,0 ммоль/л), которую связывают с интенсивностью воспалительного процесса и тяжестью прогноза [36]. Предполагается, что чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как реакция контррегуляции в ответ на блокаду вирусом рецепторов АПФ-2, реализуется гипокалиемией, связанной с факторами воспаления. Спиронолактон обладает выраженным антиальдостероновым и калийсберегающим действием [37], что также может сделать его полезным для профилактики аритмической смерти у пациентов с тяжелым течением COVID-19. В сентябре 2020 года появились данные о связи уровня альдостерона с тяжелыми клиническими исходами у пациентов с COVID-19 [38], которые также подтвердили гипотезу о возможном положительном влиянии АМКР на течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Поиск в сервисе медицинских баз данных PubMed по ключевым словам «spironolactone, COVID» на 30 апреля 2021 года показал 22 публикации, большинство из которых было посвящено теоретическому обоснованию возможной эффективности спиронолактона при новой коронавирусной инфекции. Из трех оригинальных клинических исследований два интервенционных и одно имеет дизайн «случай-контроль». Это корейское исследование, включившее 339 пациентов с циррозом печени (117 получали спиронолактон, 67 болели COVID-19), показало, что независимо от кумулятивной дозы базовая терапия спиронолактоном была связана с более низким уровнем инфицирования SARS-Cov-2, но не оказывала значимого влияния на риск осложнений COVID-19 [39].

В Медицинском научно-образовательном центре МГУ в мае-июне 2020 года было проведено открытое проспективное контролируемое сравнительное исследование по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиронолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ) [40, 41], включившее 103 пациента. Присоединение к терапии комбинации бромгексина и спиронолактона (50 мг/сут.) позволило достигать улучшения клинического состояния за более короткий срок в сравнении с обычным лечением: в полтора раза быстрее достигать нормализации температуры тела и достоверно снижать длительность госпитализации. По мнению авторов исследования БИСКВИТ, такой подход реально открывает новые возможности эффективного и безопасного лечения новой коронавирусной инфекции на ранних этапах.

В итальянском исследовании, опубликованном в сентябре 2020 года [42], было изучено влияние внутривен-



# И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



## Верошпирон

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЙ ДИУРЕТИК

СПИРОНОЛАКТОН

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

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



ного введения АМКР канренона (канренонат калия) на потребность в инвазивной вентиляции легких и на общую внутрибольничную смертность. В группе контроля частота отсутствия событий составила 51%, а выживаемость – 64%. Группа, получавшая канренон в течение 14±11 дней, продемонстрировала в 80% случаев отсутствие потребности в искусственной вентиляции легких при выживаемости 87%. Анализ Каплана–Мейера для составных исходов и смерти показал достоверные различия:  $p=0,0004$  и  $p=0,0052$  соответственно. У пациентов, получавших канренон, уже через 7 дней нормализовался уровень калия плазмы и статистически значимо снизился С-реактивный белок. Необходимо отметить, что в этом исследовании канренон, основной активный метаболит спиронолактона, улучшил результаты лечения независимо от другой терапии (ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, блокаторами кальциевых каналов, антагонистами альфа-1-адренорецепторов, гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром, анакинрой, кортизоном). Авторы считают, что АМКР могут оказывать свои положительные эффекты на снижение риска легочных осложнений COVID-19 посредством различных механизмов: влияние на АПФ-2, подавление опосредованной тестостероном экспрессии трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и прямое противовоспалительное и противовирусное действие.

## Ограничения исследований

Очевидны ограничения этих исследований, включавших небольшое число пациентов и выполнявшихся как одноцентровые.

## Заключение

В Российских и Европейских рекомендациях по лечению АГ спиронолактон предлагается использовать в качестве четвертого препарата в комбинированной антигипертензивной терапии. Получение масштабных доказательств большой распространенности ПА позволит шире назначать патогенетически обоснованную терапию спиронолактоном этой категории пациентов и увеличит эффективность контроля АД при АГ.

## Выводы

В контексте продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции даже относительно скромные данные об эффективности спиронолактона в лечении COVID-19 выглядят обнадеживающе, и продолжение исследований в этом направлении может дать новые показания к применению этого препарата.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 17.06.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation*. 2000;102(22):2700–6. PMID: 11094035
2. Skvortsov A.A., Narusov O.Yu., Muksinova M.D., Protasov V.N., Protasova D.E., Kuznetsova T.V. et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):27–41. [Russian: Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксимова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27–41]. DOI: 10.18087/cardio.2634
3. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492
4. 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
5. 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
6. Carey RM, Douglas JG, Schweikert JR, Liddle GW. The syndrome of essential hypertension and suppressed plasma renin activity. Normalization of blood pressure with spironolactone. *Archives of Internal Medicine*. 1972;130(6):849–54. PMID: 5082464
7. Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, Baldó E, González C, Pascual JM. Spironolactone and Doxazosin Treatment in Patients With Resistant Hypertension. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2009;62(2):158–66. DOI: 10.1016/S1885-5857(09)71534-8
8. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *Journal of Hypertension*. 2007;25(4):891–4. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328014954d
9. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *Journal of Human Hypertension*. 2010;24(8):532–7. DOI: 10.1038/jhh.2009.96
10. Engbaek M, Hjerrild M, Hallas J, Jacobsen IA. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010;4(6):290–4. DOI: 10.1016/j.jash.2010.10.001
11. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H et al. Effect of Spironolactone on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2007;49(4):839–45. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259805.18468.8c
12. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(6):464–75. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30071-8

13. Conn JW. Primary aldosteronism. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1955;45(4):661–4. PMID: 14368032
14. Funder J. Primary aldosteronism. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;S1050-1738(21)00043-8. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.03.005
15. Xu F, Gao Z, Wang G, Gao Y, Guo Y, Guo Y et al. Prevalence, Subtype Classification, and Outcomes of Treatment of Primary Aldosteronism: A Prospective Study in China. *Endocrine Practice*. 2021;27(5):478–83. DOI: 10.1016/j.eprac.2020.10.007
16. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(1):10–20. DOI: 10.7326/M20-0065
17. Pilz S, Grubler MR, Theiler-Schwetz V, Malle O, Trummer C. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(8):681–2. DOI: 10.7326/L20-1094
18. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(12):3771–83. DOI: 10.1210/clinem/dgaa606
19. Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Tamargo J. Adequate blood pressure control unattainable without adequate recognition and treatment of primary aldosteronism. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;S1050-1738(21)00047-5. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.04.003
20. Mehdi A, Rao P, Thomas G. Our evolving understanding of primary aldosteronism. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2021;88(4):221–7. DOI: 10.3949/ccjm.88a.20166
21. Kaneko H, Umakoshi H, Ogata M, Wada N, Iwahashi N, Fukumoto T et al. Machine learning based models for prediction of subtype diagnosis of primary aldosteronism using blood test. *Scientific Reports*. 2021;11(1):9140. DOI: 10.1038/s41598-021-88712-8
22. Li N, Huang J, Zheng B, Cai H, Liu M, Liu L. Cost-effectiveness Analysis of Screening for Primary Aldosteronism in China. *Clinical Endocrinology*. 2021;95(3):414–22. DOI: 10.1111/cen.14478
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TM-PRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
24. Mackey K, King VJ, Gurley S, Kiefer M, Liederbauer E, Vela K et al. Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults: A Living Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(3):195–203. DOI: 10.7326/M20-1515
25. Chen Z-W, Tsai C-H, Pan C-T, Chou C-H, Liao C-W, Hung C-S et al. Endothelial Dysfunction in Primary Aldosteronism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(20):5214. DOI: 10.3390/ijms20205214
26. Vicenzi M, Di Cosola R, Ruscica M, Ratti A, Rota I, Rota F et al. The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from COVID-19 patients. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1):2001157. DOI: 10.1183/13993003.01157-2020
27. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
28. Wang J, Wang BJ, Yang JC, Wang MY, Chen C, Luo GX et al. Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020;36(8):691–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132
29. Zhao H, Gu DW, Li HT, Ge QF, Li GP. Inhibitory effects of spironolactone on myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(3):10315–21. DOI: 10.4238/2015.August.28.17
30. Funder JW. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe? *F1000Research*. 2017;6:1738. DOI: 10.12688/f1000research.11887.1
31. Yavas G, Yavas C, Celik E, Sen E, Ata O, Afsar RE. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *International Journal of Radiation Research*. 2019;17(1):87–95. DOI: 10.18869/acadpub.ijrr.17.1.87
32. Ji W-J, Ma Y-Q, Zhou X, Zhang Y-D, Lu R-Y, Guo Z-Z et al. Spironolactone Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Injury Partially via Modulating Mononuclear Phagocyte Phenotype Switching in Circulating and Alveolar Compartments. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81090. DOI: 10.1371/journal.pone.0081090
33. Barut F, Ozacmak VH, Turan I, Sayan-Ozacmak H, Aktunc E. Reduction of Acute Lung Injury by Administration of Spironolactone After Intestinal Ischemia and Reperfusion in Rats. *Clinical & Investigative Medicine*. 2016;39(1):E15–24. DOI: 10.25011/cim.v39i1.26326
34. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TM-PRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20047878>].
35. Atalay C, Dogan N, Aykan S, Gundogdu C, Keles MS. The efficacy of spironolactone in the treatment of acute respiratory distress syndrome-induced rats. *Singapore Medical Journal*. 2010;51(6):S01–S. PMID: 20658111
36. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e2011122. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
37. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):543–51. DOI: 10.1056/NEJMoa040135
38. Villard O, Morquin D, Molinari N, Raingeard I, Nagot N, Cristol J-P et al. The Plasmatic Aldosterone and C-Reactive Protein Levels, and the Severity of Covid-19: The Dyhor-19 Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(7):2315. DOI: 10.3390/jcm9072315
39. Jeon D, Son M, Choi J. Effect of Spironolactone on COVID-19 in Patients With Underlying Liver Cirrhosis: A Nationwide Case-Control Study in South Korea. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:629176. DOI: 10.3389/fmed.2021.629176
40. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plislyk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A. et al. Results of an open prospective controlled comparative study on the treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Bromhexine and spironolactone for the treatment of coronavirus infection requiring hospitalization (BISCUIT). *Kardiologiya*. 2020;60(11):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(11):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.1440
41. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., Plislyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial “Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospitalization (BISCUIT)”. *Kardiologiya*. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
42. Vicenzi M, Ruscica M, Iodice S, Rota I, Ratti A, Di Cosola R et al. The Efficacy of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Canrenone in COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2943. DOI: 10.3390/jcm9092943

Прошкина А. А., Царева Н. А., Неклюдова Г. В., Авдеев С. Н.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

## Тройная комбинированная терапия мацитентаном, риоцигуатом и селексипагом у больной с идиопатической легочной артериальной гипертензией III функционального класса

В статье представлен клинический случай успешного применения тройной комбинированной терапии у пациентки с идиопатической легочной артериальной гипертензией III функционального класса. Добавление селексипага к предшествующей комбинации мацитентана и риоцигуата уменьшило выраженность клинических проявлений легочной гипертензии. Также эффективность терапии была продемонстрирована улучшением показателей лабораторных и инструментальных методов исследования. Динамика состояния оценивалась через 3 месяца от начала применения селексипага.

**Ключевые слова** Идиопатическая легочная артериальная гипертензия; тройная комбинированная терапия; селексипаг; риоцигуат; мацитентан

**Для цитирования** Proshkina A. A., Tsareva N. A., Nekludova G. V., Avdeev S. N. Triple combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension (functional class III). *Kardiologiya*. 2021;61(10):104–107. [Russian: Прошкина А.А., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Тройная комбинированная терапия мацитентаном, риоцигуатом и селексипагом у больной с идиопатической легочной артериальной гипертензией III функционального класса. *Кардиология*. 2021;61(10):104–107]

**Автор для переписки** Прошкина Анна Александровна. E-mail: proshkina\_a\_a@staff.sechenov.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) определяется, как повышение среднего давления в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст. ( $\geq 20$  мм рт. ст. по предложению VI Всемирного симпозиума по ЛГ) в покое по данным катетеризации правых отделов сердца [1–4]. ЛГ классифицируется на 5 групп в зависимости от клинических проявлений, патофизиологических механизмов развития, гемодинамических характеристик и подходов к лечению [2]. Первая группа, или легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), объединяет пациентов с прекапиллярной ЛГ (давление заклинивания в легочной артерии (ЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление  $> 3$  ед. Вуда), у которых отсутствуют другие причины прекапиллярной ЛГ (заболевания легких, хроническая тромбоэмболическая ЛГ и др.) [2–4].

Идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ) считается «орфанным» заболеванием, однако точных эпидемиологических данных в мировом сообществе нет [5]. Из международных регистров известно, что заболеваемость ИЛАГ находится в пределах 0,9–7,6 на 1 млн. населения, распространенность – в диапазоне 5,6–26 на 1 млн. населения [6].

Симптомы у пациентов с ЛАГ неспецифичны: одышка, слабость, ангинозные боли, синкопальные состояния, кашель; при прогрессировании заболевания наблюдаются симптомы правожелудочковой недостаточности [2–4, 7]. Клиническая картина в совокупности с данными объективных исследований позволяет провести стратификацию риска годичной смертности, что необходимо для определения тактики ведения пациента [3, 4, 8].

За последние 25 лет для изучения проблемы ЛАГ и поисков новых вариантов лечения было проведено более 40 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и зарегистрировано более 10 лекарственных препаратов с доказанной клинической эффективностью [8, 9]. Развитие ЛАГ-специфической терапии привело к улучшению показателей годичной и трехлетней выживаемости по данным национальных регистров (68 и 48% соответственно для 1985 г.; 89–96% и 73–77% соответственно для регистров за период 1996–2016 гг.) [6]. Однако, несмотря на прогрессивные подходы к лечению, ЛАГ до сих пор считается тяжелым заболеванием, долгосрочный прогноз которого остается неблагоприятным [6, 8].

Общие рекомендации для пациентов с ЛАГ включают умеренные физические нагрузки, не вызывающие симптомы ЛАГ, вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции, планирование семьи и контрацепцию, кислородотерапию при путешествиях в высокогорье ( $> 1500$ – $2000$  м) и авиаперелетах, планирование хирургических вмешательств, психосоциальную поддержку [2–4, 8]. К поддерживающей терапии относят антикоагулянты (при артериальных/венозных тромбозах, фибрилляции/трепетании предсердий, правожелудочковой недостаточности), диуретики (при правожелудочковой недостаточности), дигоксин (при наличии предсердных тахикардий), кислородотерапию (при насыщении артериальной крови кислородом ( $Sp_aO_2$ )  $< 91\%$ ) [2–4, 8]. Современная ЛАГ-специфическая терапия направлена на восстановление нарушенного баланса сосудистых

медиаторов (оксида азота, простациклина, эндотелина) – главных патогенетических звеньев в развитии ЛАГ [10, 11]. В клиническую практику внедрены 5 классов препаратов: эндотелиновых рецепторов антагонисты (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ингибиторы ФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, аналоги простациклина и агонисты рецепторов простациклина [2–4, 8]. Алгоритмы ведения пациентов с ЛАГ предполагают регулярную оценку эффективности проводимого лечения, после которой нередко требуется эскалация терапии с назначением двух или трех препаратов из разных классов, особенно для пациентов промежуточного и высокого риска летальности [2–4, 8, 12].

В настоящей статье представлен клинический случай успешного использования тройной комбинированной терапии мацитентаном, риоцигуатом и селексипагом у пациентки с ИЛАГ. Актуальность случая отражена в эскалации двойной комбинированной терапии ввиду сохранения высокого риска летальности пациентки, а эффективность применения тройной комбинированной терапии подтверждает необходимость следования рекомендациям по ведению пациентов с ЛГ.

### Описание клинического случая

Больная О., 64 года, в октябре 2020 г. обратилась к пульмонологу с жалобами на одышку при незначительных физических нагрузках, кашель с отделением слизистой мокроты, эпизоды сердцебиений, боли в области сердца, отеки нижних конечностей.

Больная на момент обращения к пульмонологу пенсионер, профессиональные вредности отрицает, никогда не курила, не употребляла алкоголь и наркотики. Данных о перенесенных заболеваниях нет.

Из анамнеза известно, что впервые диагноз был верифицирован в 2005 г. (пациентке было 49 лет) в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова (с 1996 по 2017 г. – РКНПК МЗ РФ). В связи с наличием жалоб было проведено комплексное обследование, включая катетеризацию правых отделов сердца, а также лабораторные и инструментальные тесты на врожденный порок сердца, хроническую тромбоэмболическую ЛГ, ВИЧ-инфекцию, системные заболевания соединительной ткани, портальную гипертензию. По завершении обследования установлен диагноз: «идиопатическая легочная гипертензия». Начата терапия амлодипином и варфарином (целевые значения международного нормализованного отношения 2–3) с незначительным положительным эффектом. В анамнезе эпизоды синкопе и предсинкопальных состояний. С 2008 г. наблюдается в экспертном центре по ЛГ. С 2008 г. получала силденафил 25 мг/сут. В связи с прогрессированием симптомов в 2009 г. к терапии добавлен

мацитентан 10 мг/сут. с некоторым положительным эффектом. В 2016 г. переключение с силденафила на риоцигуат в связи с ухудшением течения заболевания и отсутствием удовлетворительного клинического эффекта. Доза риоцигуата оттитрована до 7,5 мг/сут. (по 2,5 мг 3 раза/сут., под контролем системного артериального давления). В сентябре 2020 г. состояние больной ухудшилось, стала нарастать одышка при небольших физических нагрузках.

По данным осмотра, состояние средней тяжести. Цианоз губ. Ожирение 1-й степени (индекс массы тела 32 кг/м<sup>2</sup>). Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеки стоп и голеней. Над легкими легкий перкуторный звук легочный, при аускультации дыхание жесткое, единичные сухие хрипы в нижних отделах легких. Частота дыхательных движений 18 в мин. Sp<sub>a</sub>O<sub>2</sub> в покое 86%. Границы относительной тупости сердца расширены вправо и влево на 2 см; тоны сердца звучные, ритм правильный, акцент и расщепление II тона над легочной артерией. Также над легочной артерией выслушивается грубый систолический шум, наибольшей громкости в области эпигастрия (функциональный шум на фоне основного заболевания). Частота сердечных сокращений 86/мин. Артериальное давление 103/62 мм рт. ст. Язык чистый, при пальпации живот мягкий, безболезненный. При перкуссии нижняя граница печени увеличена (размеры печени по Курлову 12\*11\*10 (см)); при пальпации нижний край печени безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Органы мочевого выделения без изменений, симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

По данным теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) отмечено выраженное снижение переносимости физических нагрузок (дистанция 167 м), выраженность одышки по шкале Borg в ТШХ – 7 баллов.

Эхокардиография: признаки выраженной ЛГ. Систолическое давление в легочной артерии 118 мм рт. ст. Дилатация правых отделов сердца, ствола легочной артерии. Гипертрофия свободной стенки правого желудочка. Трикуспидальная регургитация 3–4-й степени, легочная регургитация 2–3-й степени. Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) до 14 мм. Нарушение диастолической функции правого желудочка 1-го типа.

Исследование вентиляционной и диффузионной способности легких. По данным спирометрии обструктивные нарушения легочной вентиляции выявлены не были: индекс Тиффно [объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>)/жизненная емкость легких (ЖЕЛ)] = 74,4%, ОФВ<sub>1</sub> = 106% долж., ЖЕЛ составила 116% долж. По данным бодиплетизмографии, сопротивление дыхательных путей не увеличено – 0,28 кПа × с/л,

общая емкость легких (ОЕЛ) не изменена (117% долж.), структура ОЕЛ не нарушена (функциональная остаточная емкость легких = 116% долж., отношение остаточного объема легких к ОЕЛ = 111% долж.). Снижение диффузионной способности легких (DLCO) средней степени тяжести (48% долж.), при этом DLCO/VA (альвеолярный объем легких) = 55% долж.

Согласно имеющимся данным, в октябре 2020 г. поставлен диагноз: «Идиопатическая легочная артериальная гипертензия, функциональный класс (ФК) III (по классификации ВОЗ)».

Поскольку у пациентки сохранялся очень высокий риск годичной летальности (более 15%), была показана комбинированная тройная ЛАГ-специфическая терапия с использованием нового перорального препарата пути простаглицина – агониста простаглицлиновых (IP) рецепторов. Так, в октябре 2020 г. к мацитентану 10 мг/сут. и риоцигуату 2,5 мг 3 раза/сут. был добавлен селекси- паг. Доза селексипага была оттитрована в течение месяца: 1200 мг 2 раза/сут.

В январе 2021 г. на плановой консультации пациентка отметила улучшение состояния, небольшое регрессирование симптомов  $Sp_aO_2$  в покое 89%. Незначительно улучшена переносимость физических нагрузок в ТШХ (186 м), выраженность одышки по шкале Borg составила 4 балла. По данным эхокардиографии значимое улучшение показателя TAPSE до 18 мм. Ухудшений вентиляционной функции и диффузионной способности легких не выявлено, DLCO составила 50% долж. (табл. 1). При динамическом наблюдении через 3 месяца от начала терапии селексипагом диагноз: «Идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ФК III (по классификации ВОЗ)».

## Обсуждение

Выбор начальной терапии пациентов с ЛАГ определяется категорией риска пациента, а также множеством других факторов (способом введения, нежелательными явлениями, потенциальными взаимодействиями лекарственных средств, коморбидностью и др.) [2, 8, 12]. Пациентам высокого риска рекомендовано назначение комбинированной терапии, включающей аналоги простаглицина [8]. Через 3–6 месяцев от начала лечения требуется повторная оценка состояния пациента: если сохраняется высокий риск годичной смертности, необходима эскалация терапии [2, 8]. Наиболее высокая доказанная эффективность наблюдается у комбинаций препаратов: мацитентан и силденафил, риоцигуат и бозентан, селексипаг и ЭРА и/или ингибитор ФДЭ-5 [8, 12].

Селексипаг – новый препарат для лечения ЛАГ, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2015 г.; точкой его приложения служит простаглицино-

**Таблица 1. Показатели до и после назначения терапии селексипагом**

| Показатели                  | Исходно | Через 3 мес. терапии селексипагом |
|-----------------------------|---------|-----------------------------------|
| $Sp_aO_2$ в покое, %        | 86      | 89                                |
| Дистанция в ТШХ, метры      | 167     | 186                               |
| Диспноэ (Borg) в ТШХ, баллы | 7       | 4                                 |
| Спп, см <sup>2</sup>        | 23      | 20                                |
| TAPSE, мм                   | 14      | 18                                |
| DLCO, %                     | 48      | 50                                |
| BNP, нг/л                   | 1053    | 847                               |
| ФК по классификации ВОЗ     | III     | III                               |

$Sp_aO_2$  – насыщение артериальной крови кислородом; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; Спп – площадь правого предсердия; TAPSE – амплитуда экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана; DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; BNP – мозговой натрийуретический пептид В-типа.

вый путь, активация которого происходит за счет селективной стимуляции простаглицлиновых (IP) рецепторов [12, 13]. Пероральный селексипаг – первый в своем классе непростоноидный агонист IP-рецепторов [14].

В РКИ GRIPHON было продемонстрировано значительное снижение риска смерти и осложнений, связанных с ЛАГ (в том числе прогрессирования заболевания, госпитализации при тяжелом течении ЛАГ) в качестве составной первичной конечной точки [n=1156, 27% в группе селексипага и 41,6% в группе плацебо, отношение рисков (ОР) 0,60; 99% доверительный интервал (ДИ): 0,46–0,78; p<0,0001] у пациентов с II–III ФК по ВОЗ [13]. Положительный эффект селексипага наблюдался при низких, средних и высоких дозах у пациентов как при начальной монотерапии, так и при комбинированной с ингибиторами ФДЭ-5 и/или ЭРА [13].

Однако в группах сравнения (селексипаг против плацебо) отсутствовало значимое различие в смертности от ЛАГ (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,63–1,18; p=0,18) и других причин (ОР 0,97; 95% ДИ: 0,74–1,28; p=0,42) [13]. Улучшение показателей теста ТШХ в группе селексипага было статистически значимым (12 м; 99% ДИ: 1–24), однако стандартизирующим показателем эффективности терапии в исследованиях AMBITION и GRIPHON была принята дистанция ТШХ с минимально значимым ее увеличением – 33 м [13, 15].

В исследовании TRITON, где сравнивались двойная (мацитентан, тадалафил) и тройная (мацитентан, тадалафил и селексипаг) начальная комбинированная терапии,

достоверных различий в легочном сосудистом сопротивлении, ТШХ, ФК и NT-proBNP не было [16]. По мнению ряда авторов, при титровании селексиапа до самой высокой переносимой дозы необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать субтерапевтических доз препарата, и проводить мониторинг эффективности [17]. Также данные свидетельствуют о более высоких поддерживающих дозах при использовании более медленной схемы титрования, чем в исследовании GRIPRON, и меньшем количестве побочных эффектов [18]. Важным для поддержания достигнутого терапевтического эффекта считается непрерывный прием ЛАГ-специфических препаратов [19]. Несмотря на множество проведенных исследований, в научном сообществе продолжают изучать

данный препарат для лечения ЛАГ. Так, подходит к завершению РКИ TRACE (4-я фаза), в котором оценивают влияние селексиапа на ежедневную физическую активность [20].

Представленный клинический случай продемонстрировал, что при ИЛАГ III ФК по ВОЗ у пациентов, получающих комбинированную терапию мацитентаном и риоцигуатом, эскалация схемы селексиапом позволяет добиться уменьшения одышки и повышения переносимости физических нагрузок.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 05.08.2021**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Ministry of Health of Russian Federation. Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Av. at: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_LG.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf). [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия. Доступно на: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_LG.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf)]
4. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2020;1(30):78–122. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;1(30):78–122]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002-1-78-122
5. Butrous G. Pulmonary hypertension: From an orphan disease to a global epidemic. *Global Cardiology Science and Practice*. 2020;2020(1):e202005. DOI: 10.21542/gcsp.2020.5
6. Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. *European Respiratory Review*. 2019;28(154):190050. DOI: 10.1183/16000617.0050-2019
7. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801904. DOI: 10.1183/13993003.01904-2018
8. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801889. DOI: 10.1183/13993003.01889-2018
9. Sitbon O, Gombert-Maitland M, Granton J, Lewis MI, Mathai SC, Rainisio M et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801908. DOI: 10.1183/13993003.01908-2018
10. Parikh V, Bhardwaj A, Nair A. Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(S14): S1767–81. DOI: 10.21037/jtd.2019.09.14
11. Nair A. Pharmacologic therapy for pulmonary artery hypertension. *Current Opinion in Cardiology*. 2020;35(6):643–56. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000796
12. Coons JC, Pogue K, Kolodziej AR, Hirsch GA, George MP. Pulmonary Arterial Hypertension: a Pharmacotherapeutic Update. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(11):141. DOI: 10.1007/s11886-019-1235-4
13. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2522–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184
14. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2012;40(4):874–80. DOI: 10.1183/09031936.00137511
15. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(3):565–86. DOI: 10.1016/j.chest.2018.11.030
16. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Gibbs JSR, Hoeper MM, Martin N et al. Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of the Randomized Controlled TRITON Study. *American Thoracic Society 2020 International Conference*. Av. at: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1\\_MeetingAbstracts.A2928](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928). 2020. [DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1\_MeetingAbstracts.A2928]
17. Panagiotidou E, Boutou A, Pitsiou G. An evaluation of selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021;22(1):29–36. DOI: 10.1080/14656566.2020.1812579
18. Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, Waelde A, Arnold P, Sonneck T et al. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2019;9(1):204589401983219. DOI: 10.1177/2045894019832199
19. Narechania S, Torbic H, Tonelli AR. Treatment Discontinuation or Interruption in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2020;25(2):131–41. DOI: 10.1177/1074248419877409
20. Actelion. Effect of Selexipag on Daily Life Physical Activity of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. (TRACE). 2021. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03078907. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03078907>.

Грацианская С. Е., Демченкова А. Ю., Мартынюк Т. В., Веселова Т. Н., Терновой С. К.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕГКОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Представлен клинический случай легкого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложненной двусторонней интерстициальной пневмонией, у пациентки с идиопатической легочной гипертензией

**Ключевые слова** COVID-19; легочная гипертензия; идиопатическая легочная гипертензия

**Для цитирования** Gratsianskaya S.E., Demchenkova A.Yu., Martynyuk T.V., Veselova T.N., Ternovoy S.K. Case report of mild form of a new coronavirus infection in patient with idiopathic pulmonary hypertension. *Kardiologiia*. 2021;61(10):108–112. [Russian: Грацианская С.Е., Демченкова А.Ю., Мартынюк Т.В., Веселова Т.Н., Терновой С.К. Клинический случай легкого течения новой коронавирусной инфекции у пациентки с идиопатической легочной гипертензией. *Кардиология*. 2021;61(10):108–112]

**Автор для переписки** Грацианская Светлана Евгеньевна. E-mail: s.gratsianskaya@gmail.com

**П**андемия COVID-19 в настоящее время затрагивает много миллионов человек во всем мире, в число которых входят пациенты с факторами риска тяжелого течения, таких как пожилой и старческий возраст, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Центры легочной гипертензии (ЛГ) по всему миру готовились к худшему сценарию для своих пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), так как известно, что органами-мишенями при данном заболевании являются сердце и легкие, патология которых, безусловно, обуславливает более тяжелое течение COVID-19, способствуя высокому риску развития осложнений.

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – редкое заболевание, форма ЛАГ неизвестной этиологии, которая характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к перегрузке и декомпенсации правого желудочка [1].

Больная С., 34 лет, наблюдается в НМИЦ кардиологии с 2011 г. с диагнозом «идиопатическая легочная гипертензия. Функциональный класс (ФК) I (ВОЗ)». С 2005 г. у пациентки появились эпизоды потери сознания. В 2007 г. на последних неделях беременности и после родов отметила одышку при физической нагрузке, учащенное сердцебиение, слабость. С февраля 2011 г. появились отеки нижних конечностей. В августе 2011 г. отмечала повторные эпизоды потери сознания, в связи с чем обратилась к врачу по месту жительства. При рентгенографии органов грудной клетки обнаружено расширение ствола легочной артерии. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалась умеренная ЛАГ, систолическое ДЛА составило 36–48 мм рт. ст. По данным катетеризации правых отделов сердца с острой фармакологической пробой в 2011 г., среднее ДЛА (срДЛА) до пробы достигало 42 мм рт. ст., после пробы – 23 мм рт. ст., сердечный

выброс до пробы – 3,9 л/мин, после пробы – 4,0 л/мин. Начата терапия антагонистом кальция амлодипином в дозе 3,75–7,5 мг/сут. В апреле 2012 г. при катетеризации сердца отмечалась положительная динамика в виде снижения срДЛА до 25 мм рт. ст., увеличения сердечного выброса до 5,0 л/мин. В дальнейшем пациентка ежегодно проходила контрольное обследование в НМИЦ кардиологии, по результатам которого функциональные и гемодинамические показатели сохранялись без отрицательной динамики.

Последняя плановая госпитализация в НМИЦ кардиологии состоялась в марте 2020 г., по результатам которой отрицательной динамики клинико-функционального статуса не выявлено. По данным ЭхоКГ выявлена дилатация ствола ЛА до 3,2 см и ее ветвей до 1,9 см. срДЛА составило 45 мм рт. ст. В общем и биохимическом анализе крови клинически значимых отклонений выявлено не было, уровни D-димера и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) были в норме. Расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ), составило 625 м, насыщение кислородом гемоглобина в периферической крови (SpO<sub>2</sub>) до и после теста 99%, одышка по Боргу 1 балл. Показатели кардиопульмонального нагрузочного теста включали максимальное потребление кислорода (VO<sub>2</sub> peak) 21,4 мл/кг/мин, вентиляционный эквивалент для CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>) 26 л/мин. При анализе спектра показателей, имеющих прогностическое значение, получены убедительные данные в пользу низкого риска летальности/прогрессирования ЛАГ у больной, что позволило отказаться от повторной катетеризации сердца.

Учитывая отсутствие данных в пользу прогрессирования легочной гипертензии, реализацию целевой стратегии лечения с достижением низкого риска летальности/прогрессирования ЛАГ <5% в течение года,

рекомендовано продолжить терапию амлодипином в максимально переносимой дозе 7,5 мг/сут с учетом уровня артериального давления, ацетилсалициловой кислотой (АСК) 75 мг/сут.

20 апреля 2020 г. пациентка С. отметила появление сухого кашля, слабости, боли в мышцах, послабления стула, исчезновение обоняния при нормальной температуре тела (36,6°C). В общем анализе крови патологические изменения не выявлены. В связи с сохраняющимися жалобами 23 апреля 2020 г. пациентке амбулаторно была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки в районной больнице, диагностирована двусторонняя интерстициальная инфильтрация легких по типу «матового стекла» (предположительно COVID-19, легкая степень поражения легочной ткани, КТ-1). 23 апреля 2020 г. взят мазок из носа и ротоглотки для определения РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), который оказался положительным. Пациентка, а также члены ее семьи, были помещены на 14-дневный карантин. Взятые мазки у членов семьи имели отрицательный результат. По рекомендации врача по месту жительства получала антибактериальную терапию (азитромицин 500 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем амоксициллин/клавуланат 875 мг + 125 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней), противовирусную терапию умифеновиром 200 мг/сут, а также

поливитамины. Кроме того, пациентка продолжала прежнюю терапию ЛАГ антагонистом кальция амлодипином 7,5 мг/сут и АСК 75 мг/сут.

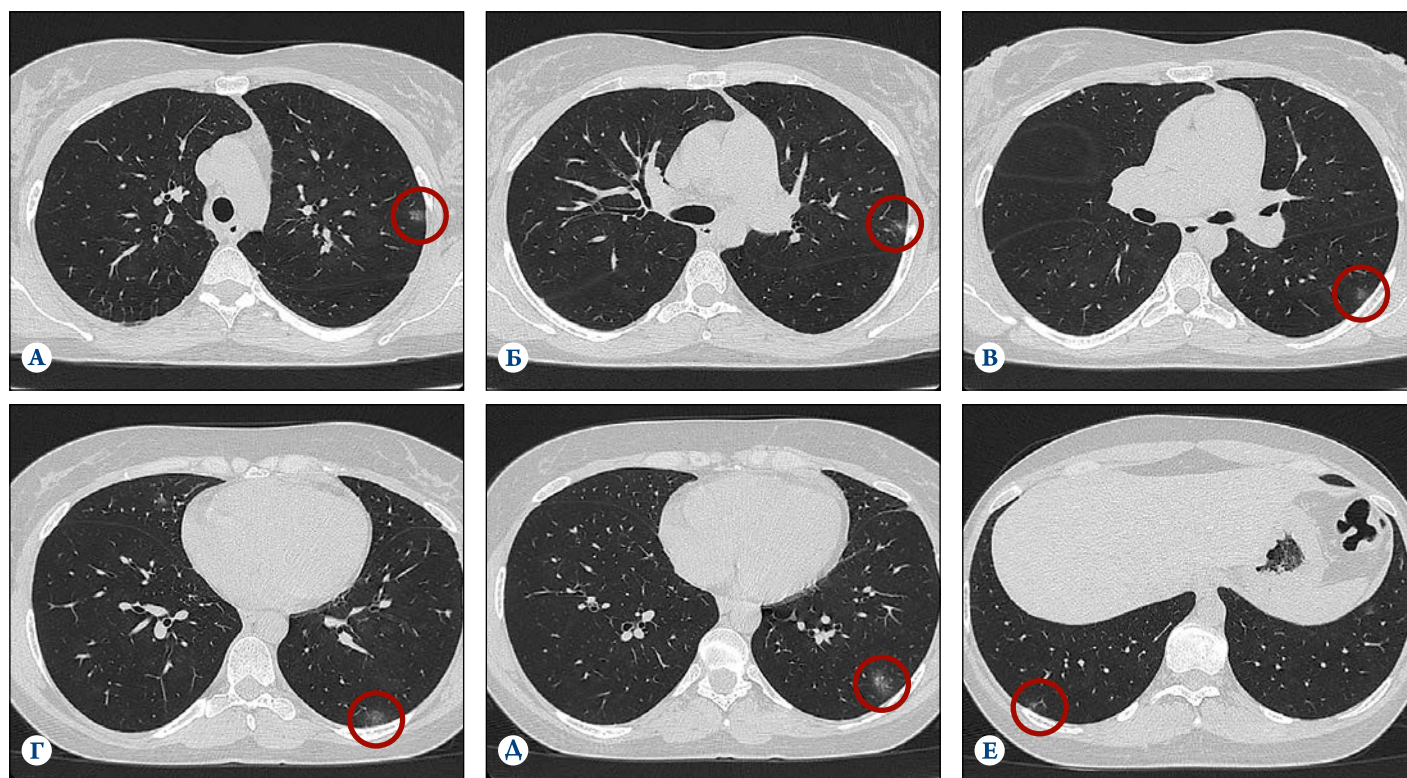
В дальнейшем пациентку продолжали беспокоить перечисленные жалобы, кроме того, стала отмечать одышку при физической нагрузке при норме  $SpO_2$  95–99%. 3 мая 2020 г. выполнена повторная МСКТ органов грудной клетки, по данным которой в обоих легких определялись единичные субплевральные очаги «нежной» инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла», что соответствует легкой степени тяжести поражения (рис. 1).

Анализ изображений МСКТ органов грудной клетки, выполненной в динамике, показал положительную томографическую картину в виде значительного уменьшения размеров большинства очагов инфильтрации, снижения их плотности или полного исчезновения.

Больная вернулась к прежней физической активности. В анализе крови от 15 мая 2020 г. NT-proBNP 70 нг/л (норма <300 нг/л), положительный тест на антитела к коронавирусу SARS-CoV-2 IgG (тест-система ФГБУ «НМИЦ гематологии» ХЕМА).

Таким образом, согласно методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 8.0 [2], пациентке определен следующий диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, легкое течение. Вне-

Рисунок 1. МСКТ грудной клетки пациентки С. от 03.05.2020



Участки инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла» в верхней доле (А, Б) и в нижней доле (В–Д) левого легкого, а также в нижней доле правого легкого (Е).

больничная двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония. Сопутствующее заболевание: идиопатическая легочная гипертензия. ФК I (ВОЗ).

В августе 2020 г. пациентке было проведено контрольное амбулаторное обследование, включающее лабораторные анализы крови, ЭхоКГ, ТШХ и МСКТ органов грудной клетки. Результаты лабораторных анализов крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови, D-димер) в пределах референсных значений. По данным ЭхоКГ отмечается дилатация ствола легочной артерии (ЛА) до 3,3 см и ее ветвей до 2,0 см. СДЛА составило 45 мм рт. ст. Расстояние, пройденное в ТШХ, составило 630 м, SpO<sub>2</sub> до и после теста 98%, одышка по Боргу 1 балл. Таким образом, эхокардиографическая картина, а также результаты ТШХ без существенной динамики по сравнению с данными от марта 2020 г. По данным МСКТ органов грудной клетки, все ранее описанные очаги инфильтрации по типу «матового стекла» не визуализируются.

Инфекция COVID-19 оказала значительное влияние на все аспекты ведения пациентов с ЛАГ. Риски, связанные с COVID-19 у пациентов с ЛАГ, значительны. По данным 77 экспертных центров по лечению ЛАГ в США, частота инфицирования COVID-19 среди пациентов с ЛАГ составила 2,1 случая на 1000 пациентов, что аналогично частоте инфицирования COVID-19 среди населения США в целом. Кумулятивная частота COVID-19 у пациентов с ЛАГ в штатах с высокой популяционной заболеваемостью COVID-19 оказалась выше, чем в штатах с низкой зарегистрированной заболеваемостью в то время. Из 50 пациентов с COVID-19 15 пациентов (30%) были госпитализированы, 11 (22%) из них были доставлены в отделение интенсивной терапии, а 6 (12%) скончались [3].

По данным испанского центра по лечению ЛАГ, к 10 апреля 2020 г. у 10 из 350 пациентов с ЛАГ был диагностирован COVID-19. У всех пациентов в анамнезе была верифицирована ЛАГ (медиана срДЛА 51,5 [44–66] мм рт. ст.; легочного сосудистого сопротивления 10,9 [8–18,4] единиц Вуда). Медиана среднего времени от установления диагноза ЛАГ до COVID-19 составила 3,9 [0,6–11,1] года. Госпитализация потребовалась 7 пациентам (продолжительность пребывания в стационаре составила 10 [4–16] дней). У 5 пациентов развилась пневмония, у 2 – признаки острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), 5 пациентам потребовалась кислородотерапия. Клинический результат был благоприятным у всех пациентов. У 50% пациентов развились только легкие симптомы, а у пациентов с установленной пневмонией общая тенденция течения заболевания была благоприятной [4].

Примечательно, что в представленном клиническом случае больная С. относится к довольно редкой когорте пациентов с ИЛАГ с положительной пробой на вазореак-

тивность, доказанной при верификации диагноза в 2011 г. По статистике, эта подгруппа составляет не более 15% всех пациентов с ИЛАГ и демонстрирует наилучшую выживаемость не менее 95% в течение 5 лет [1]. У данной больной до заражения новой коронавирусной инфекцией было показано благоприятное течение ИЛАГ: через 9 лет на фоне терапии антагонистом кальция амлодипином 7,5 мг/сут продемонстрировано достижение целей терапии и оптимального функционального статуса.

Основными КТ-признаками, характерными для коронавирусной инфекции, являются участки инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла», зоны консолидации, а также утолщение меж- и внутридольковых перегородок [5]. Участки инфильтрации по типу «матового стекла» появляются на ранней стадии заболевания, имеют округлую или полигональную форму, расположены преимущественно по периферии, билатерально, мультифокально и мультилобарно, наиболее выражены в нижних отделах легких [6]. По мере прогрессирования заболевания отмечается увеличение протяженности, плотности и количества участков инфильтрации по типу «матового стекла», появление перибронхиальных или субплевральных зон консолидации легочной ткани с симптомом «воздушной бронхограммы» [5]. В ряде случаев в участках инфильтрации по типу «матового стекла» наблюдается утолщение междольковых и внутридольковых перегородок, описываемое как симптом «булыжной мостовой» [7].

Выявленные по данным МСКТ изменения легких больной С. в виде единичных двусторонних участков «нежной» инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла» неспецифичны для данного заболевания, так как они немногочисленны, небольших размеров и могут формироваться при интерстициальном поражении легких другой этиологии (в том числе вирусной, аутоиммунной и др.). Тем не менее такие минимальные изменения в легких свидетельствуют о легком течении заболевания, отсутствии его прогрессирования с развитием дыхательной недостаточности и в большинстве случаев не требуют назначения специфической терапии.

Ученые предположили, что патофизиологические особенности ЛАГ и преимущества, связанные со специфическим лечением, могут привести к защитному эффекту с помощью следующих механизмов. Во-первых, за счет снижения проникновения вируса. Известно, что экспрессия ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ-2) в крови и легких пациентов с ЛАГ снижена. Действительно, рекомбинантный АПФ-2 был предложен в качестве нового метода лечения ЛАГ, чтобы обратить вспять вазоконстрикцию, пролиферацию и воспаление [8]. Кроме того, АПФ-2 действует как рецептор для SARS-CoV-2. Экспериментальные исследования показали, что у мы-

шей без АПФ-2 может быть восстановлено только очень небольшое количество инфекционного вируса SARS-CoV-2 [9]. Таким образом, низкие уровни АПФ-2 у пациентов с ЛАГ могут действовать как защитный фактор на фазе инфицирования.

Во-вторых, изменения в малом круге кровообращения, присущие патофизиологии ЛАГ или связанные с лечением специфическими вазодилататорами, могут уменьшить повреждение легких и, как следствие, тяжелую гипоксемию, описанную у пациентов с COVID-19 [4]. Среди пациентов с COVID-19 описана атипичная форма ОРДС. Сообщалось о необычной диссоциации между механическими свойствами легких и тяжелой гипоксемией, что свидетельствует об аномальной гиперперфузии неинфицируемых областей как следствие нарушения регуляции легочной перфузии и гипоксической вазоконстрикции [10]. Базальная аномальная перфузия легких, наблюдаемая у пациентов с ЛАГ, может ограничить этот резкий дисбаланс перфузии. Кроме того, постоянный прием сосудорасширяющих препаратов может предотвратить тяжелую гипоксическую вазоконстрикционную реакцию. В связи с этим ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5) и даже блокаторы кальциевых каналов были предложены в качестве потенциального лечения пациентов с COVID-19 на основании их сосудорасширяющих свойств [11].

В-третьих, имеются зарубежные публикации, авторы которых делают предположение, что легкое течение коронавирусной инфекции при ЛАГ может быть обусловлено перекрестной связью между эндотелиновой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системами. Это объясняется тем, что при ЛАГ повышается уровень эндотелина-1, который приводит к снижению

экспрессии АПФ-2 в эпителиальных клетках легких, а прием антагонистов рецепторов эндотелина способствует ингибированию вазоконстрикции [4, 12]. Исходя из изложенного, можно предположить, что терапия антагонистами рецепторов эндотелина у больных ЛАГ может снизить риск развития возможных осложнений при COVID-19.

Кроме того, оксид азота играет важную роль в патогенезе ЛАГ, и методы лечения, нацеленные на путь NO, успешно используются при лечении ЛАГ. Во время эпидемии SARS 2003 г. показано, что ингаляционный NO обладает противовирусной активностью против коронавируса. Так, ингаляционный NO снижал ДЛА, улучшал тяжелую гипоксемию и сокращал длительность искусственной вентиляции легких по сравнению с контрольной группой у пациентов с SARS-CoV-2 [13]. Пациенты с ЛАГ принимают ИФДЭ-5, простаноиды и ингаляционный NO, которые также не по показаниям (off-label) применяют при ОРДС. Оксид азота изучается в качестве экспериментального лечения при COVID-19. Вполне возможно, что указанные ЛАГ-специфические препараты, которые опосредуют легочную вазодилатацию, антипролиферацию и являются антитромботическими, могут оказывать защитное действие [14, 15].

В заключение можно отметить, что описанный клинический случай демонстрирует вариант легкого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентки с ИЛГ с сохранным резервом вазореактивности и достижением ФК I (ВОЗ) на фоне терапии амлодипином.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 22.10.2020**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. -М.: Praktika; 2015. - 928 p. [Russian: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. - М.: Практика, 2015. - 928с]. ISBN 978-5-89816-138-5
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 8.0 (03.09.2020). Av. at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/051/777/original/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf). 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8.0 (03.09.2020). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach-es/000/051/777/original/origi-nal/030902020\\_COVID-19\\_v8.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach-es/000/051/777/original/origi-nal/030902020_COVID-19_v8.pdf)]
- Lee JD, Burger CD, Delossantos GB, Grinnan D, Ralph DD, Rayner SG et al. A Survey-based Estimate of COVID-19 Incidence and Outcomes among Patients with Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Impact on the Process of Care. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020;17(12):1576–82. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202005-521OC
- Nuche J, Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T, Jiménez López-Guarch C, Arribas Ynsaurriaga F, Escribano Subías P. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2020;73(9):775–8. DOI: 10.1016/j.rec.2020.05.015
- Li B, Li X, Wang Y, Han Y, Wang Y, Wang C et al. Diagnostic value and key features of computed tomography in Coronavirus Disease 2019. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):787–93. DOI: 10.1080/22221751.2020.1750307
- Hu L, Wang C. Radiological role in the detection, diagnosis and monitoring for the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(8):4523–8. DOI: 10.26355/eurev\_202004\_21035
- Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *European Radiology*. 2020;30(9):4874–82. DOI: 10.1007/s00330-020-06827-4
- Hemnes AR, Rathinasabapathy A, Austin EA, Brittain EL, Carrier EJ, Chen X et al. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2018;51(6):1702638. DOI: 10.1183/13993003.02638-2017
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875–9. DOI: 10.1038/nm1267

10. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329. DOI: 10.1001/jama.2020.6825
11. 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
12. Wenzel RR, Rüthemann J, Bruck H, Schäfers RF, Michel MC, Philipp Th. Endothelin-A receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenaline in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;52(2):151–7. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01422.x
13. Chen L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang F et al. Inhalation of Nitric Oxide in the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome: A Rescue Trial in Beijing. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(10):1531–5. DOI: 10.1086/425357
14. Farha S. COVID-19 and pulmonary hypertension. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020;1–3. [Av. at: <https://www.ccjm.org/content/ccjom/early/2020/05/12/ccjm.87a.ccc021.full.pdf>]. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc021
15. Martynyuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodnenkov O.V., Zorin A.V., Kasparova A.M., Nakonechnikov S.N. et al. Management of patients with pulmonary arterial hypertension in the pandemic of a new coronavirus infection. *Eurasian heart journal*. 2020;2:54–60. [Russian: Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В., Зорин А.В., Каспарова А.М., Наконечников С.Н. и др. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;2:54–60]. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-54-60

# Эликвис®

апиксабан

## На всех этапах ведения пациентов с венозной тромбоэмболией<sup>1,2</sup>

**Удобный прием с первого дня лечения: всегда два раза в день независимо от приема пищи!<sup>3</sup>**

**БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, СОР %**

**РЕЦИДИВ ВТЭ ИЛИ СМЕРТЬ ОТ ВТЭ, СОР %**



- Не требуется инъекций НМГ
- Короткий период применения высокой дозы (7 дней)
- Эффективность сопоставима с инъекционным НМГ при лечении острой ВТЭ<sup>1</sup>
- Безопасность, сопоставимая с плацебо в продолженной профилактике<sup>2</sup>

**ЛЕЧЕНИЕ**

**10 мг 2 раза в день**  
**ОСТРАЯ ФАЗА**  
**7 дней**

**5 мг 2 раза в день**  
**ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**  
**Как минимум 3 месяца\***

**2,5 мг 2 раза в день**  
**ПРОДОЛЖЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА**  
**Как минимум 6 месяцев**

### Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

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

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®**

**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 неконтролируемой 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), тромбозов 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; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию 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, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани глазного яблока), кровоподтеки, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной декстрозе, яблочном или апельсиновом соке или породе 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 применяли ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение: по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг два раза в сутки (25 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). Если проведение кардиоверсии требуется по назначению 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®.**

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неконтролируемая фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К, НМГ – низкомолекулярный гепарин, СОР – снижение относительного риска, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

\* Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, predisponирующих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ или ТЭЛА, при которых она должна продолжаться как минимум 3 месяца. \*\* 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 MIDAS. \*\*\* Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКГ-10<sup>6</sup>.

1. Agnelli G et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // N Engl J Med. 2013 Aug 29; 369 (9): 799–808. 2. Agnelli G et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism // N Engl J Med. 2013 Feb 21; 368 (8): 699–708. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®, Рег. уд. №: ЛП-002007, ЛП-001475. 4. IQVIA MIDAS Sales Data Q3 20 Sell-In/Sell-Out data. 5. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3 20. 6. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].



Служба Медицинской Информации:  
MedInfo.Russia@Pfizer.com  
Доступ к информации о рецептурных препаратах  
Pfizer на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)



ООО «Пфайзер Инновации».  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. [www.pfizer.ru](http://www.pfizer.ru)

Реклама PP-ELI-RUS-1212 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<sup>1,\*</sup>
- Ксарелто® способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином<sup>2,\*\*</sup>
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто® снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС<sup>3,‡</sup>
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации<sup>4-6</sup>

**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 тромбоэмболии 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 варикоз 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, аписабан, 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). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов 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 адреналина 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<sup>‡</sup>, диарея, рвота<sup>‡</sup>, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях<sup>‡</sup>, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию<sup>‡</sup>), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины<sup>‡</sup>), лихорадка<sup>‡</sup>, 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.

<sup>‡</sup> наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

<sup>§</sup> наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые 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 ИСХФ на ≥30%, удвоение свороточного 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 различными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, ацетилсалициловая кислота, плацебо).

Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований представлены в первоисточниках.

PP-XAR-RU-0434-1