ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIIA

3'2022
Том 62

РОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ: МЕТА-АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С АПИКСАБАНОМ

ТРОМБОЗ УШКА ЛП У ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФП

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФАРКТА ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

НОРМАЛИЗАЦИЯ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО СЕРДЦА ПРИ СНИЖЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

IMPACT OF PLASMA GLUCOSE AND DURATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON SYNTAX SCORE II IN PATIENTS SUFFERING FROM NON ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

FACTORS ASSOCIATED WITH ALL-CAUSE MORTALITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY CHRONIC TOTAL OCCLUSIONS UNDERGOING REVASCULARIZATION OR MEDICAL TREATMENT

РОЛЬ ТРОМБИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

СИНДРОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

Эта болезнь может коснуться каждой семьи.

Каждую минуту в России погибает приблизительно один пациент с ХСН, и смертность от нее примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции[1].

Сегодня наиболее эффективный подход, позволяющий взять под контроль ХСН, состоит в сочетании медицинского лечения и активного участия самого пациента в изменении своего образа жизни[2].

Помогите своим пациентам и их членам семьи узнать больше о заболевании. Это поможет снизить проявление симптомов сердечной недостаточности и замедлить прогрессирование заболевания.

МОЛОДЫСЕРДЦЕМ.РФ

Источники:
1. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13
2. https://www.heartfailurematters.org/ru

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. 417046/LCZ696/All/0322/1

ООО «Новартис Фарма»
Ленинградский проспект, д. 70
Москва, 125315 Россия

Тел: +7 (495) 967 12 70
Факс: +7 (495) 967 12 68

При поддержке компании ООО «Новартис Фарма»

ISSN 0022-9040
ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIIA

MONTHLY JOURNAL

3'2022
Том 62

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

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru
Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Лякишев А. А., Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ
ООО «КлинМед Консалтинг»
Директор Издательства: Чайковский М. Э.

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

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

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ
Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)
Азизов В. А. (Азербайджан)
Атьков О. Ю. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)
Габинский Я. А. (Екатеринбург)
Джусипов А. К. (Казахстан)
Иоселиани Д. Г. (Москва)
Карпов Р. С. (Томск)
Коваленко В. Н. (Украина)
Курбанов Р. Д. (Узбекистан)
Мареев Ю. В. (Москва)
Попович М. И. (Молдавия)
Савина Н. М. (Москва)
Терещенко С. Н. (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 18.03.2022. Тираж 17 500 экз.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Роль антикоагулянтов в лечении и профилактике рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями: мета-анализ рандомизированных исследований с апиксабаном
Мареев В.Ю., Мареев Ю.В. 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Скрытая систолическая дисфункция правого желудочка у пациентов с повышением легочного сосудистого сопротивления через 3 мес после COVID-19-пневмонии
Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Осокина Н.А. 16

Тромбоз ушка левого предсердия у перенесших новую коронавирусную инфекцию больных с персистирующей фибрилляцией предсердий
Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Куницина М.Е. 21

Частота возникновения инфаркта предсердий у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца
Бочаров А.В., Попов Л.В., Лагкуев М.Д. 28

Комментарии редколлегии к статье «Частота возникновения инфаркта предсердий у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца»
(авторы: Бочаров А.В., Попов Л.В.) 32

Нормализация насосной функции диабетического сердца при снижении функциональной нагрузки
Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Студнева И.М., Просвирнин А.В., Капелько В.И. 34

Impact of plasma glucose and duration of type 2 diabetes mellitus on SYNTAX Score II in patients suffering from non ST-elevation myocardial infarction
Soumendu Biswas, Anindya Mukherjee, Subhashis Chakraborty, Amit Chaturvedi, Biaus Samanta, Dibbendhu Khanra, Sayantan Ray, Ranjan Kumar Sharma 40

Factors associated with all-cause mortality in patients with coronary artery chronic total occlusions undergoing revascularization (percutaneous coronary intervention or surgery) or medical treatment
Burhan Aslan, Mehmet Özbek, Adem Aktan, Bedrettin Boyraz, Erhan Tenekecioğlu 49

Association of dipping pattern of blood pressure and atherosclerotic burden of coronary arteries in hypertensive patients
Omer Tasbulak, Tugba Aktemur, Ahmet Anıl Şahin, Ali Riza Demir, Arda Guler, Cagdas Topel, Aysel Turkvatan, Hamdi Pusuroglu, Mehmet Erturk 56

ОБЗОРЫ

Актуальные вопросы улучшения прогноза у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт
Остроумова О. Д., Остроумова Т. М., Араблинский А. В., Буторов В. Н., Кочетков А. И. 65

Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений
Духин О. А., Калинская А. И., Шпектор А. В., Васильева Е. Ю. 73

Патофизиологические основы и диагностика поражений сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции
Сережина Е. К., Обрезан А. Г. 82

Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью
Кривошапова К. Е., Вегнер Е. А., Барбараш О. Л. 89

Мареев В.Ю.[1,2], Мареев Ю.В.[3,4]

[1] «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

[2] МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

[3] «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

[4] «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

Роль антикоагулянтов в лечении и профилактике рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями: мета-анализ рандомизированных исследований с апиксабаном

Актуальность

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются основной неонкологической причиной смертности пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Это определяет высокую значимость применения эффективной антитромботической терапии для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в данной популяции. В течение последних лет «золотым стандартом» в лечении канцер-ассоциированных венозных тромбозов (КАВТ) были низкомолекулярные гепарины (НМГ). В последнюю декаду класс прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) стал широко использоваться для лечения и профилактики рецидивов ВТЭО у неонкологических больных, а также для первичной профилактики ВТЭО после ортопедических операций. С учетом перорального способа применения, предсказуемого и удобного фармакокинетического профиля, отсутствия контроля коагуляции представляется обоснованным вопрос о возможности их использования в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у онкологических пациентов. Мета-анализ 4 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал бóльшую эффективность ПОАК в сравнении с НМГ, но при этом опасность увеличения риска кровотечений при КАВТ. В двух из 4-х исследований с применением апиксабана (более 40% удельного веса в мета-анализе) не было отмечено увеличения кровотечений.

Цель

Целью данной работы являлось проведение систематического поиска сравнительных клинических исследований с препаратом апиксабан и выполнение мета-анализа для поиска ответа на вопрос о клинической эффективности и безопасности апиксабана в лечении и вторичной профилактике повторных ВТЭО у пациентов с КАВТ.

Материал и методы

Систематический поиск выполнен в трех реферативных базах данных Medline (PubMed), Cochrane library (база CENTRAL) и eLibrary. Целью поиска являлись публикации с результатами РКИ апиксабана в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у пациентов с ЗНО. Всего было обнаружено 678 названий, из которых было отобрано 15 статей для подробного изучения, и в финальный анализ включено 4 РКИ. Мета-анализ выполнен по критериям рекомендаций PRISMA. В качестве меры эффекта использовался относительный риск (ОР). Непосредственно мета-анализ проводился по методу Mantel-Haenszel с использованием программного обеспечения R. Оценка статистической гетерогенности проводилась по критерию Кокрана (I^2), значимой гетерогенность принималась в случае $I^2 \geq 50\%$, что являлось основанием для проведения мета-анализа по модели случайных эффектов. Первичным показателем клинической эффективности в данном мета-анализе являлись новые ВТЭО (проксимальный тромбоз глубоких вен симптомный или выявленный и/или тромбоэмболия легочной артерии симптомная, выявленная или смертельная плюс симптомные тромбозы верхних конечностей, а также тромбозы чревных вен и вен головного мозга, если они входили в точку эффективности в первичных исследованиях). Первичным показателем безопасности – большие кровотечения в соответствии с критериями ISTH. Прочие оцениваемые показатели включали в себя большие и клинически значимые небольшие кровотечения, а также общую смертность.

Результаты

В ходе систематического поиска были отобраны 4 РКИ. Результаты мета-анализа исследований в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у пациентов с ЗНО показали, что апиксабан эффективнее активного контроля (88% НМГ) в профилактике рецидивов ВТЭО – ОР составил 0,59, 95% доверительный интервал: 0,40–0,86 при отсутствии статистически значимых различий с контролем в отношении риска больших кровотечений (статистически незначимое снижение на 21%), суммы больших и клинически значимых небольших кровотечений и общей смертности.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного мета-анализа ПОАК апиксабан может быть лекарственным средством выбора для лечения и профилактики рецидивов ВТЭО у пациентов с ЗНО.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1987

Ключевые слова Апиксабан; венозные тромбоэмболические осложнения; злокачественные новообразования; мета-анализ; систематический обзор; эффективность; безопасность; рецидивы ВТЭО; большие кровотечения

Для цитирования Mareev V.Yu., Mareev Yu.V. Role of anticoagulants in therapy and prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials with apixaban. Kardiologiia. 2022;62(3):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Мареев Ю.В. Роль антикоагулянтов в лечении и профилактике рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями: мета-анализ рандомизированных исследований с апиксабаном. Кардиология. 2022;62(3):4–15]

Автор для переписки Мареев Вячеслав Юрьевич. E-mail: prof_mareev@ossn.ru

Канцер-ассоциированные венозные тромбозы (КАВТ)

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются второй по частоте причиной смерти у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) после непосредственно онкологического процесса [1]. В 1861–1865 годах французский врач Арман Труссо подробно описал признак злокачественности, включающий эпизоды воспаления сосудов из-за сгустка крови, которые рецидивируют или появляются в разных местах с течением времени (мигрирующий тромбофлебит), который получил название синдрома Труссо [2]. Подробный анализ, проведенный в 1977 году, расширил термин синдром Труссо, включив в него хроническую диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, связанную с микроангиопатией, бородавчатым эндокардитом и артериальной эмболией у пациентов с раком, особенно часто встречающимися с муцин-положительными карциномами [3].

Основные современные представления о механизмах тромбообразования при ЗНО суммированы на рисунке 1 [4–7]. Как видно, при КАВТ присутствует классическая триада Вирхова в виде: 1) поражения сосудистой стенки, причем важную роль играет нарушение функции эндотелия, что само по себе может способствовать повышенному тромбообразованию; 2) стаза крови и 3) нарушения свертывания крови. Конечно, наибольшее внимание было уделено развитию коагулопатии при ЗНО и механизмам повышенного тромбообразования. Здесь также можно выделить три главных фактора: 1) избыточное продуцирование муцина опухолевыми клетками стимулирует повышенную агрегацию тромбоцитов [4]; 2) активация образования тканевого фактора также усиливает агрегацию тромбоцитов и блокирует разрушение тромбина, что усиливает выработку фибрина [5]; 3) существенная активация синтеза гепариназы, фермента, продуцируемого опухолевыми клетками и макрофагами, ответственного за инактивацию гепарина [6]. Это приводит к деградации эндогенного гепарина и существенному росту активности тромбина и выработки фибриновых нитей, скрепляющих тромб [7].

Ситуацию с повышенным риском тромбоза при ЗНО назвали «перекрестными связями между раком и тромбообразованием», подчеркивая неразрывную связь между этими состояниями [8].

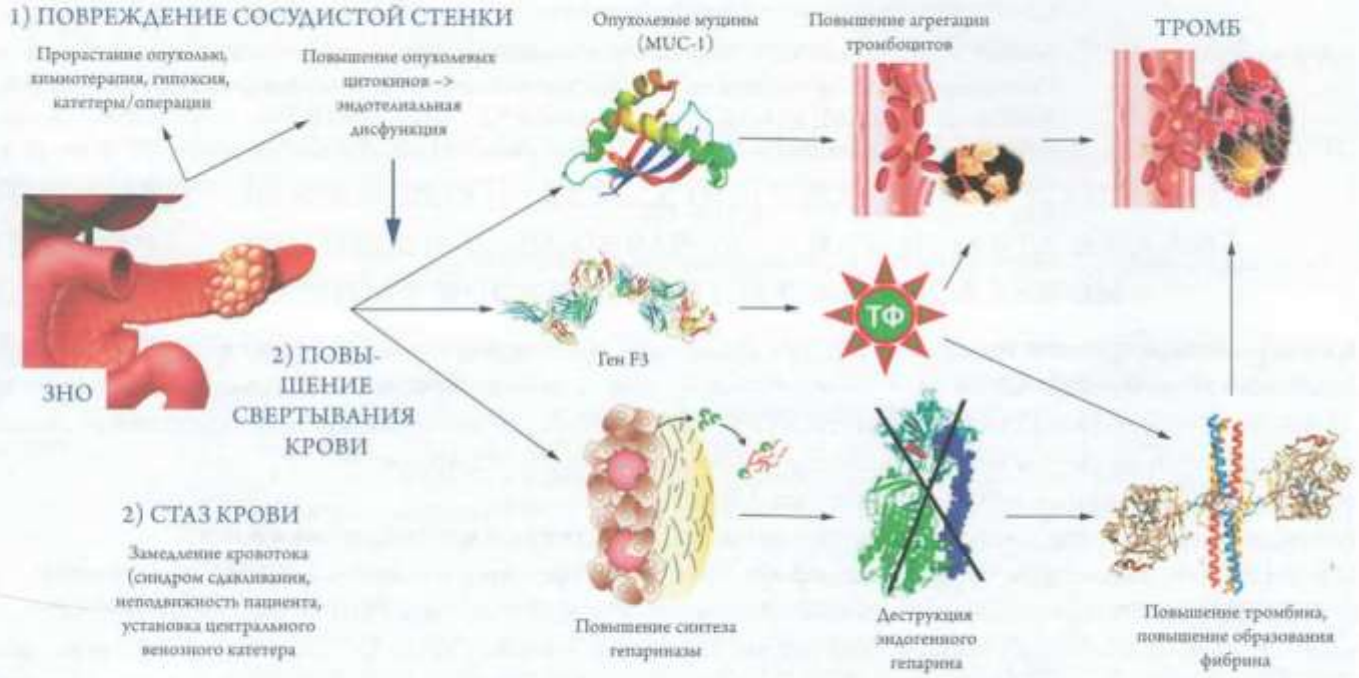
Частота и характеристика КАВТ

Известно, что частота ВТЭО, включающих тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), у пациентов с ЗНО в 4–7 раз выше по сравнению с пациентами без диагностированных онкологических заболеваний. Фатальный тромбоз может провоцироваться как самой опухолью и ее влиянием на организм, так и противоопухолевой терапией, проявляющей васкулярную токсичность, которая выражается в виде локальных очагов воспаления эндотелия и повышенным тромбообразованием [9, 10].

Частота ВТЭО у больных с ЗНО значимо выше, чем у пациентов без рака – в 4,1 раза ($p<0,001$), а при проведении химиотерапии этот риск возрастал до 6,5 раз ($p<0,001$) [11]. В крупном когортном исследовании MEGA увеличение риска ВТЭО при ЗНО было в 6,7 раза выше, чем при не онкологических диагнозах, причем наиболее опасными были первые три месяца после постановки диагноза рака (повышение риска ВТЭО в 53,5 раза). У пациентов с раком и отдаленными метастазами риск ВТЭО увеличивался в 19,8 раза по сравнению с больными с раком, но без метастазов [12]. В наиболее крупном и подробном анализе, включившем более 17 000 пациентов с ЗНО, риск ВТЭО составил 12,6% против 1,4% ($p<0,001$) у пациентов без рака [13]. Самый высокий риск ВТЭО был отмечен у пациентов с раком поджелудочной железы (отношение шансов (ОШ) 5,39), раком желудка (ОШ 4,00) и раком легких (ОШ 3,15), хотя повышенный риск был в порядке убывания отмечен и при раке яичников, колоректальном раке и опухолях мочевого пузыря. Отягощающими факторами выступали коморбидность, ожирение и противораковая терапия, включающая эритропоэтин, антитела, влияющие на эндотелий, и цитостатики.

Судьба пациентов после первичной госпитализации также во многом зависела от сочетания ЗНО и ВТЭО,

Рисунок 1. Основные механизмы повышенного тромбообразования при ЗНО



ТФ – тканевой фактор, ЗНО – злокачественное новообразование.

как было показано при анализе базы данных страховых заявок в США [14]. Риск повторных госпитализаций у пациентов только с ВТЭО (n=124 106) составил 6,5%, а риск смерти – 29%, у больных с ЗНО (n=1 211 944) – 13,5% и 42% соответственно, но при сочетании ЗНО и ВТЭ (n=7 238) риск повторных госпитализаций возрастал до 21,7%, а риск смерти до 94% (p<0,001, в сравнении только с ВТЭО или только с ЗНО).

Однако одновременно со значимым увеличением риска ВТЭО при большинстве видов рака имеет место параллельное возрастание риска кровотечений (17,7% против 7,2%; p<0,001), причем и больших кровотечений (0,9% против 0,1%; p<0,001) и клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК), еще называемых досаждающими [13]. Предикторы риска кровотечений отличались от тех, которые предсказывали риск ВТЭО. В порядке убывания по влиянию на риск кровотечений ими были: рак мочевого пузыря (ОШ 4,09), рак желудка (ОШ 2,16), фибрилляция предсердий (ОШ 1,46), лечение эритропоэтином и химиотерапевтическими средствами.

В других исследованиях и анализах также отмечено одновременное увеличение риска ВТЭО в 3,2 раза и кровотечений в 2,2 раза при ЗНО и КАВТ [15]. В крупном регистре RIETE риск смертельной ТЭЛА у больных с ЗНО и ВТЭ составил 2,6% против 1,4% у пациентов с венозными тромбозами без рака. Но одновременно увеличивалась и опасность кровотечений с 0,3% до 1,0% у пациентов с ВТЭ при присоединении рака [16].

В РКИ COMPASS была определена связь между кровотечениями на фоне терапии комбинацией аспирина и малой дозой ривароксабана и риском выявления рака соответствующей локализации [17]. Появление желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) сопровождалось 20-кратным увеличением выявления нового рака гастроинтестинальной локализации и ростом диагностики другой локализации рака в 1,7 раз. Новые случаи рака мочеполовых органов выявлялись в 32 раза, а рак мочевого пузыря – в 98 раз чаще при появлении урогенитальных кровотечений. Это позволило считать появление кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами предиктором диагностики новых ЗНО.

В связи с этим одним из важнейших компонентов ведения пациентов с ЗНО является применение антикоагулянтной терапии для лечения и профилактики рецидивов ВТЭО, в том числе фатальных. Важно отметить, что прогрессирование онкологического процесса ассоциировано не только с повышенным риском тромбозов, но и с высоким риском кровотечений, в связи с чем применяемый антикоагулянт у пациентов с КАВТ должен характеризоваться не только высокой эффективностью, но и благоприятным профилем безопасности.

Антикоагулянтная терапия у больных с КАВТ

«Золотым стандартом» антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов уже на протяжении длительного времени являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) [18, 19]. Лечение НМГ приводило к сниже-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1987

нию риска смерти на 12,3% (p=0,015) и не увеличивало статистически значимо риск больших кровотечений, хотя риск суммы больших и КЗНК увеличивался в 2,03 раза (p=0,008) [20]. В дальнейшем системный мета-анализ Кокрановской лаборатории не выявил снижения риска смерти у пациентов с ЗНО и ВТЭО. При этом использование антикоагулянта статистически значимо уменьшало риск ВТЭО на 44% и ТЭЛА на 39%, при некотором росте риска кровотечений, причем повышение риска больших кровотечений было статистически не значимым (+30%; p=0,11), а КЗНК – значимым (+70%; p=0,01) [21]. Несмотря на высокую эффективность и относительно благоприятный профиль безопасности препаратов данной группы, следует отметить, что инъекционный путь введения создает определенные неудобства для их длительного применения, что может сказываться на приверженности пациентов к терапии и, как следствие, на ее эффективности.

Попытки использования антагонистов витамина К (АВК), прежде всего варфарина, оказались менее успешными. В сравнительном с НМГ РКИ CLOT количество ВТЭО составило 9% в группе далтепарина и 17% в группе варфарина (ОР 0,48; p=0,002), при отсутствии значимых различий в риске кровотечений [22]. Мета – анализ сравнительных исследований с варфарином не обнаружил статистически значимого снижения риска смерти при ЗНО и ВТЭО, при этом АВК значимо повышали риск больших (в 2,37 раза; p <0,001) и суммы больших и КЗНК (в 2,98 раза; p<0,001).

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) применяются внутрь, имеют предсказуемую фармакокинетику, малое количество лекарственных и пищевых взаимодействий, стабильный антикоагулянтный эффект и не требуют лабораторного мониторинга коагуляции. Успешный опыт применения ПОАК в лечении и вторичной профилактике ВТЭО в общей популяции пациентов представил новые возможности в лечении пациентов с ЗНО и ВТЭО в качестве альтернативы НМГ. Вместе с тем с учетом высокого риска ВТЭО, кровотечений, а также потенциальных лекарственных взаимодействий у пациентов с ЗНО, очевидно, что для уверенного применения ПОАК в данной популяции была необходима убедительная доказательная база.

Всего было проведено четыре основных РКИ по сравнению ПОАК с НМГ в лечении больных с ЗНО и профилактике ВТЭО:

- HOKUSAI VTE Cancer; n=1046; НМГ в течение 5 дней, затем эдоксабан 60 мг/сут. против далтепарина 200 МЕ/кг в течение одного месяца, затем 150 МЕ/кг [23];
- SELECT-D; n=406; ривароксабан 15 мг × 2 р./сут. в течение 21 дня, затем 20 мг/сут. против далтепарина 200 МЕ/кг в течение одного месяца, затем 150 МЕ/кг [24];
- ADAM-VTE; n=287; апиксабан 10 мг × 2 р./сут. первую неделю с переходом на дозу 5 мг × 2 р./сут. против далтепарина 200 МЕ/кг в течение одного месяца, затем 150 МЕ/кг [25];
- CARAVAGGIO; n=1155; апиксабан 10 мг × 2 р./сут. первую неделю с переходом на дозу 5 мг × 2 р/сут. против далтепарина 200 МЕ/кг в течение одного месяца, затем 150 МЕ/кг [26].

По результатам этих исследований было опубликовано несколько мета-анализов, зафиксировавших статистически значимый прирост риска ВТЭО при лечении НМГ в сравнении с ПОАК (в 1,55 раза; p=0,001; при не высокой гетерогенности I^2 =24%). Увеличение риска ТЭЛА (в 1,38 раза) не достигало статистических различий при отсутствии влияния на смертность (–5%) [25]. При этом риск больших кровотечений при лечении далтепарином оказался на 24% ниже (p=0,11), а риск ЖКК был значимо ниже на 47% и КЗНК на 32% при использовании НМГ [27]. Аналогичные результаты были выявлены при сравнении ПОАК с НМГ или плацебо в профилактике ВТЭО у больных с ЗНО: статистически значимое снижение риска ВТЭО на 42%, при одновременном повышении риска больших и суммы больших и КЗНК [28].

При анализе результатов лечения 4720 пациентов с КАВТ из 12 РКИ было выявлено, что минимальный риск ВТЭО отмечался при применении ПОАК (4,9%) против лечения НМГ (8,4%) или АВК (9,6%). В то же время риск больших кровотечений составил 4,9% в группе ПОАК, 4,3% на НМГ и 4,1% при лечении варфарином [29]. Лечение АВК значимо уступало по эффективности и НМГ (в 1,5 раз), и ПОАК (в 2,0 раза) при отсутствии значимых различий в безопасности. Статистически значимых различий в группах терапии ПОАК и НМГ не было ни по эффективности, ни по безопасности. Хотя клиническая выгода терапии (сумма ВТЭО и больших кровотечений) была максимальной при терапии ПОАК – 9,8% в сравнении с 12,7% на НМГ и 13,7% на АВК. При лечении 35 больных ПОАК в сравнении с НМГ и 26 больных ПОАК в сравнении с варфарином предупреждается одно событие (ВТЭО или большое кровотечение) у пациентов с КАВТ [29].

Риск ЖКК на фоне терапии антикоагулянтами больных с КАВТ увеличивался в 3,6 раза при метастатическом процессе и в 4,8 раза при сниженном уровне гемоглобина (<10 г/дл), но статистически незначимо повышался на фоне химиотерапии [30]. Риск кровотечений незначимо снижался после резекции опухоли. В другом исследовании низкий уровень гемоглобина предсказывал риск больших кровотечений (ОР 1,67 на 1 мг/дл снижения, p=0,008) и КЗНК (ОР 1,31 на 1 мг снижения) при лече-

нии ПОАК пациентов с ЗНО и ВТЭО [31]. То есть даже использование ПОАК при КАВТ, несмотря на их эффективность и безопасность, требует аккуратности и учета указанных факторов развития кровотечений.

Применение апиксабана в лечении больных с КАВТ

Представитель класса ПОАК апиксабан является ингибитором Ха фактора свертывания крови. Эффективность и безопасность препарата в лечении и предотвращении рецидивов ВТЭО были убедительно продемонстрированы в исследованиях AMPLIFY [32] и AMPLIFY-EXT [33]. Кроме того, эффективность и безопасность препарата также продемонстрированы в первичной профилактике ВТЭО у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов – в программе исследований ADVANCE [34, 35].

В ходе ретроспективного анализа баз данных страховых компаний были изучены эффективность и безопасность применения ПОАК апиксабана в сравнении с НМГ и варфарином в лечении пациентов с ЗНО и риском ВТЭО в условиях реальной клинической практики. В этом анализе апиксабан в сравнении с НМГ одновременно статистически значимо снижал риск ВТЭО на 39% (максимально в подгруппе без метастазов) и риск больших кровотечений на 37% (вне зависимости от выраженности опухолевого процесса) [36]. Аналогично лечение апиксабаном в сравнении с АВК статистически значимо на 32% снижало риск ВТЭО и одновременно на 27% риск больших кровотечений у пациентов с ЗНО и ВТЭО, при любой тяжести пациентов. При этом статистически значимых отличий в эффективности и безопасности варфарина и НМГ выявлено не было.

В уже упомянутый выше мета-анализ по применению ПОАК у пациентов с КАВТ из 4-х включенных РКИ два (ADAM и CRAVAGGIO) исследовали сравнительную эффективность апиксабана и НМГ далтепарина [25, 26]. В первом из них (ADAM-VTE) апиксабан статистически значимо снижал риск ВТЭО в сравнении с НМГ на 90,1% (отношение угроз (ОУ) 0,099; p=0,028) при одинаковом риске кровотечений. В более масштабном исследовании CARAVAGGIO применение апиксабана сопровождалось снижением риска ВТЭО в сравнении с далтепарином на 37% (p=0,09) и отсутствием значимых различий в числе кровотечений. Шансы выжить без ВТЭО и больших кровотечений были статистически значимо выше в группе ПОАК по сравнению с НМГ (ОУ 1,36; 95% ДИ: 1,05; 1,76).

Учитывая, что доказательная база апиксабана в лечении и предотвращении рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов представлена несколькими исследованиями, выполненными разными группами экспертов, целесообразно поставить вопрос о возможности обобщения их результата в форме мета-анализа с целью формирования более убедительных доказательств для применения препарата в данной группе пациентов.

Таким образом, целью данной работы являлся систематический поиск РКИ, посвященных сравнительной оценке клинической эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с ЗНО и острыми ВТЭО, которые требуют лечения и профилактики рецидивов.

Новый мета-анализ по применению апиксабана при КАВТ

Исследование выполнено в соответствии с предварительно составленным протоколом и в соответствии с принципами рекомендаций PRISMA [37]. Систематический поиск литературы выполнен в реферативной базе научных публикаций Medline (PubMed), Cochrane library (база CENTRAL) и eLibrary. Временной диапазон поиска не имел ограничений. Запросы ключевых слов были следующими: для Medline и Cochrane library – «apixaban AND cancer», «apixaban AND malignancy», «apixaban AND tumor»; для eLibrary – «апиксабан и рак», «апиксабан и злокачественные новообразования». Систематический поиск был проведен в период с 01 по 10 декабря 2020 года.

С учетом преследуемых данной работой целей по оценке эффективности и безопасности применения апиксабана для лечения и вторичной профилактики ВТЭО на фоне ЗНО были сформулированы следующие критерии отбора публикаций: РКИ апиксабана у взрослых пациентов с ВТЭО, которые возникли на фоне активного ЗНО (КАВТ), имеющих абсолютные показания для антикоагулянтной терапии, в которых препаратами сравнения являлись НМГ и/или АВК; содержащие информацию хотя бы об одном показателе клинической эффективности и безопасности данного систематического обзора.

Первичным показателем клинической эффективности в данном систематическом обзоре и мета-анализе являлись новые ВТЭО (проксимальный ТГВ симптомный или выявленный и/или ТЭЛА симптомная, выявленная или смертельная плюс симптомные тромбозы верхних конечностей, а также тромбозы чревных вен и вен головного мозга, если они входили в точку эффективности в первичных исследованиях). Первичным показателем безопасности – большие кровотечения в соответствии с критериями ISTH. Прочие оцениваемые показатели включали в себя большие и КЗНК, а также общую смертность. Длительность контроля составила 6 месяцев.

Систематический поиск и отбор публикаций проводился независимо тремя исследователями. В случае расхождения мнений решение принималось в пользу мне-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1987

ния, которого придерживались два из трех исследователей. Язык или тип публикации не являлись критериями включения исследований в данный мета-анализ. Извлечение информации из отобранных исследований проводилось независимо двумя исследователями.

В качестве меры эффекта использовался относительный риск (ОР). Непосредственно мета-анализ проводился по методу Mantel-Haenszel с использованием программного обеспечения R. Оценка статистической гетерогенности проводилась по критерию Кокрана (I^2), значимой гетерогенность принималась в случае $I^2 \geq 50\%$, что являлось основанием для проведения мета-анализа по модели случайных эффектов. Также гетерогенность оценивалась при помощи критерия хи квадрат (Chi^2), при этом порогом для статистической значимости считалось $p<0,1$.

Выбранное значение критерия I^2 не противоречит рекомендациям общества Кокрановского сотрудничества [38] и является распространенным в систематических обзорах, подготовленных исследователями Кокрановского сотрудничества [39–42]. В случаях, когда статистическая гетерогенность не достигал а 50%, для проведения мета-анализа применялась модель фиксированного эффекта.

Оценка методологического качества включенных РКИ проводилась при помощи инструмента, предложенного обществом Кокрановского сотрудничества [41]. Оценка риска публикационного смещения не проводилась в связи с малым числом включенных исследований.

Полная схема отбора приведена на рисунке 2. По результатам систематического поиска были выявлены 678 записей, из которых после анализа заголовков и аннотаций были исключены 663 записи. На втором этапе оценивались полные версии публикаций, прошедших предыдущий этап. Из 15 прошедших предыдущий этап исследований для включения в мета-анализ были отобраны 4 публикации, в которых были представлены результаты 4 РКИ.

В итоге в мета-анализ применения апиксабана для лечения КАВТ вошли 4 исследования: РКИ ADAM VTE [25], данные анализа подгруппы пациентов с ЗНО в РКИ AMPLIFY [32], РКИ CARAVAGGIO [26] и РКИ Mokadem M. E. с соавт., 2020 [43]. Характеристики включенных исследований также приведены в таблице 1.

Результаты оценки методологического качества отобранных исследований приведены в таблице 2. Среди

Рисунок 2. Схема отбора публикаций для включения в мета-анализ

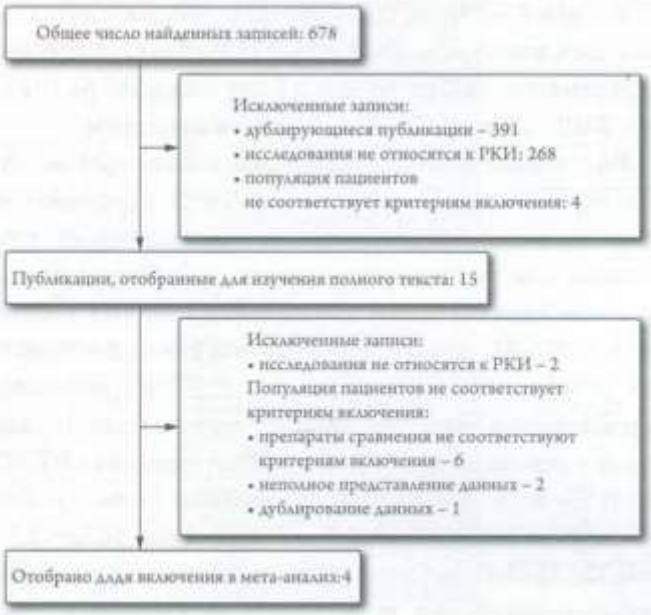


Таблица 1. Характеристики РКИ, включенных в мета-анализ

РКИ	Группа апиксабана	Группа контроля	Возраст (лет)	Вид тромбоза	Виды ЗНО	Длительность
ADAM VTE trial [25]	N=150, 7 дней –10 мг 2р./сут.; далее – 5 мг 2р./сут.	N=150, Далтепарин 1 месяц – 200 МЕ/кг 1р./сут.; далее – 150 МЕ/кг 1р./сут.	Апиксабан 64,4±11,3; группа сравнения 64,0±10,8	АПИ: ТЭЛА 55,1%; ТГВ –48,3%; контроль: ТЭЛА 50,7%; ТГВ –47,3%	Рак легких, поджелудочной железы, колоректальный, молочной железы и др.	6 мес.
AMPLIFY [32]	N=88, 7 дней – 10 мг 2р./сут.; далее 5 мг 2р./сут.	N=81, Эноксапарин 5–7 дней, 1 мг/кг 2р./сут.; далее –варфарин (МНО 2–3)	Группа апиксабана ≈ 65,5; группа сравнения ≈ 65,1	АПИ: ТЭЛА – 83,3%; ТГВ –79,3%.; контроль: ТЭЛА 77,3%; ТГВ – 82,4%	Рак простаты, молочной железы, прямой кишки и др.	6 мес.
CARAVAGGIO [26]	N=576, 7 дней 10 мг 2р./сут.; далее – 5 мг 2р./сут.	N=579, Далтепарин, 1 месяц – 200 МЕ/кг 1р./сут.; далее – 150 МЕ/кг 1р./сут.	Группа апиксабана – 67,2±11,3; группа сравнения – 67,2±10,9	АПИ: ТЭЛА – 52,8%; ТГВ –47,2%.; контроль: ТЭЛА 57,7%; ТГВ – 42,3%	Колоректальный рак, рак легких, молочной железы, урогенитальный и др.	6 мес.
Mokadem M. E. et al., 2020 [43]	N=59, 7 дней – 10 мг 2р./сут.; далее – 5 мг 2р./сут.	N=50, Эноксапарин 1 мг/кг; 2р./сут.	Группа апиксабана 61,3±11,2; группа сравнения – 59,9±9,7	АПИ: ТГВ 100,0%; группа сравнения: ТГВ 100,0%	Рак прямой кишки, рак простаты, молочной железы, яичников и др.	6 мес.

АПИ – апиксабан, ЗНО – злокачественные новообразования, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Таблица 2. Результаты оценки методологического качества включенных РКИ

РКИ	Смещение, возникающее в результате процесса рандомизации	Смещение из-за отклонений от запланированных вмешательств	Смещение из-за отсутствия данных о результатах	Предвзятость в измерении результата	Предвзятость при выборе сообщаемого результата
ADAM VTE trial [25]	?	+	+	+	+
AMPLIFY [32]	+	+	+	+	?
CARAVAGGIO [26]	?	+	+	+	+
Mokadem M. E. et al. 2020 [43]	?	?	–	–	?

Таблица создана по RoB 2 tool [41]. Обозначение: зеленый цвет и знак + – низкий риск смещения (системной ошибки), желтый цвет и знак вопроса – неясный (англ. unclear) риск смещения и красный цвет и знак минус как высокий риск смещения.

РКИ, посвященных оценке эффективности применения апиксабана для лечения ВТЭО, 2 исследования (ADAM VTE trial и CARAVAGGIO) обладали высоким методологическим качеством, РКИ AMPLIFY обладало средним методологическим качеством, а РКИ Mokadem M. E. с соавт., 2020 – низким методологическим качеством.

Выбранные высокие дозы апиксабана (20 мг/сут. в первую неделю и затем 10 мг/сут.) основывались на результатах предварительного исследования у пациентов с метастатическим раком [44]. Теперь эти дозы стали стандартными для лечения больных с любыми ВТЭО [32, 33]. Результаты мета-анализа показали, что у онкологических пациентов с ВТЭО апиксабан статистически значимо эффективнее активного контроля в отношении снижения риска рецидивов ВТЭО: ОР 0,59, 95% ДИ: 0,40–0,86, p=0,006 (табл. 3). Гетерогенность исследований была невысокой (Chi^2=3,58; p=0,32; I2=14%). Статистически значимых различий между апиксабаном и активным контролем в отношении риска больших кровотечений выявлено не было (ОР 0,79, 95% ДИ: 0,48–1,30, p=0,35 (табл. 3), хотя количественно их было меньше при терапии ПОАК в сравнении с НМГ или АВК. И в этом случае гетерогенность исследований была малой (Chi^2=1,96; p=0,58; I^2=0). Дополнительный анализ не выявил различий между группами и по вторичным точкам: риску суммы больших и КЗНК (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,56–1,57) (табл. 3), а также риску общей смертности (ОР 0,96, 95% ДИ: 0,80–1,16, включая и ТЭЛА, и онкологические причины (табл. 3).

В трех РКИ применение апиксабана сравнивалось с «золотым стандартом» лечения КАВТ, а именно с НМГ. В исследовании AMPLIFY в группе контроля использовано лечение НМГ в течение 5–7 дней с последующим переводом на терапию АВК. Поэтому мы провели дополнительный анализ «чувствительности», исключив последнее исследование и оставив только сравнение ПОАК апиксабана с НМГ.

Принципиально результаты не изменились ни по эффективности, ни по безопасности. Снижение риска ВТЭО на апиксабане в сравнении с НМГ составило 40% (ОР=0,60; 95%ДИ 0,41; 0,89; p=0,01), при невысокой гетерогенности результатов (Chi^2=3,11; p=0.21; I^2=36%). Риски больших кровотечений статистически значимо не различались в группах апиксабана и НМГ (ОР=0,83; 95% ДИ 0,49; 1,41; p=0,50), при допустимой гетерогенности (Chi^2=1,48; p=0.48; I^2=0). Не было найдено значимых отличий и рисков суммы больших и КЗНК (ОР=1,2295% ДИ 0,89;1,61; p=0,21), при допустимой гетерогенности (Chi^2=0.26, p=0.61, I^2=0). Различия в показателях смертности по любой причине исходно рассчитывались только в трех исследованиях, где препаратом сравнения для ПОАК апиксабана были НМГ.

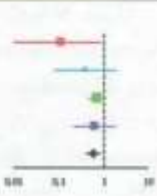
Обсуждение

Проведенный мета-анализ исследований, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности апиксабана в лечении и профилактике рецидивов ВТЭО, продемонстрировал его статистически значимое превосходство над активным контролем, в том числе перед общепринятым «золотым стандартом» лечения КАВТ, в эффективности (снижение риска ВТЭО) у онкологических пациентов. Статистически значимых различий между апиксабаном и активным контролем ни по частоте больших кровотечений, ни по частоте больших и КЗНК, а также по общей смертности выявлено не было, хотя количественно риск больших кровотечений на ПОАК был на 21% ниже (на 17% ниже, чем на НМГ в дополнительном анализе «чувствительности»). Таким образом, в ходе настоящего исследования было показано, что апиксабан характеризуется большей эффективностью предотвращения рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов в сравнении с контролем без увеличения риска геморрагических осложнений и при сопоставимой общей смертности. При этом удобный режим приема препарата делает его средством выбора в лечении КАВТ.

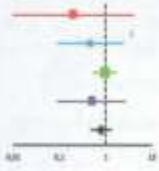
ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1987

Таблица 3. Результаты мета-анализа исследований о применении апиксабана в лечении ВТЭО у пациентов с ЗНО

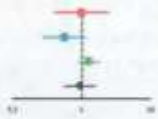
А. Венозные тромбоэмболические осложнения

Исследование	Апиксабан		Группа контроля		Вес исследования	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ
	События	n	События	n			
РКИ ADAM VTE	1	145	9	142	13,4%	0,11 (0,01; 0,85)	
РКИ AMPLIFY	2	81	5	78	7,5%	0,39 (0,08; 1,93)	
РКИ CARAVAGGIO	32	576	46	579	67,4%	0,70 (0,45; 1,08)	
РКИ Mokadem M. E. et al, 2020	5	69	8	69	11,8%	0,63 (0,22; 1,82)	
Результат (95% ДИ)	40	871	68	868	100%	0,59 (0,40; 0,86)	
Оценка гетерогенности p=0,32, I^2=14%							

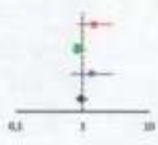
Б. Большие кровотечения

Исследование	Апиксабан		Группа контроля		Вес исследования	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ
	События	n	События	n			
РКИ ADAM VTE	0	145	2	142	7,5%	0,20 (0,01; 4,04)	
РКИ AMPLIFY	2	87	4	80	12,4%	0,46 (0,09; 2,44)	
РКИ CARAVAGGIO	22	576	23	579	68,2%	0,96 (0,54; 1,71)	
РКИ Mokadem M. E. et al, 2020	2	69	4	69	11,9%	0,50 (0,09; 2,64)	
Результат (95% ДИ)	26	877	33	870	100%	0,79 (0,48; 1,30)	
Оценка гетерогенности p=0,58, I^2=0%							

В. Большие и клинически значимые небольшие кровотечения

Исследование	Апиксабан		Группа контроля		Вес исследования	ОР, М-Х, Случ., 95% ДИ	ОР, М-Х, Случ., 95% ДИ
	События	n	События	n			
РКИ ADAM VTE	9	145	9	142	21,6%	0,98 (0,40; 2,40)	
РКИ AMPLIFY	11	87	18	80	29,5%	0,56 (0,28; 1,12)	
РКИ CARAVAGGIO	70	576	56	579	48,9%	1,26 (0,90; 1,75)	
Результат (95% ДИ)	90	808	83	801	100%	0,94 (0,56; 1,57)	
Оценка гетерогенности p=0,12, I^2=54%							

Г. Общая смертность

Исследование	Апиксабан		Группа контроля		Вес исследования	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ
	События	n	События	n			
РКИ ADAM VTE	23	145	15	142	8,5%	1,50 (0,82; 2,76)	
РКИ CARAVAGGIO	135	576	153	585	85,4%	0,88 (0,72; 1,08)	
РКИ Mokadem M. E. et al, 2020	15	69	11	69	6,1%	1,36 (0,68; 2,75)	
Результат (95% ДИ)	173	799	179	796	100%	0,96 (0,80; 1,16)	
Оценка гетерогенности p=0,12, I^2=54%							

А – венозные тромбоэмболические осложнения; Б – большие кровотечения,
В – большие и клинически значимые небольшие кровотечения, Г – общая смертность.

Данные результаты в целом не противоречат результатам ранее опубликованных исследований апиксабана в лечении и профилактике ВТЭО в различных группах пациентов. В исследовании AMPLIFY применение апиксабана у пациентов с острым ТГВ или ТЭЛА без онкологических заболеваний продемонстрировало эффективность предотвращения рецидивов ВТЭО, сопоставимую с традиционной схемой применения НМГ с последующим переходом на АВК при более низком риске больших кровотечений, а также больших и КЗНК [32]. Ретро-

спективный анализ подгруппы этого же РКИ AMPLIFY у пациентов с ЗНО продемонстрировал снижение риска ВТЭО на 61% при одновременном уменьшении риска больших кровотечений на 54% и суммы больших и КЗНК на 44% по сравнению с контролем [42].

При интерпретации полученных результатов важно учитывать наличие некоторых ограничений, обусловленных особенностями доказательной базы. Во-первых, различался спектр ЗНО (локализация и степень развития опухоли) и имелись различия соотношения участников с ТГВ и ТЭЛА. Но в каждом включенном РКИ группы были хорошо сбалансированными. Поэтому допустимо предположить, что различия в структуре ВТЭО и спектре ЗНО могут оказать наименьшее влияние на интерпретируемость результатов, учитывая общность патофизиологических механизмов развития ВТЭО на фоне ЗНО.

Во-вторых, включенные РКИ различались по отдельным элементам дизайна. В РКИ, посвященных применению апиксабана для лечения КАВТ, в группах сравнения применялись разные препараты: эноксапарин (исследование Mokadem с соав. [43]), тудалтепарин (ADAM VTE [25], CARAVAGGIO [26]), эноксапарин с переходом на варфарин (AMPLIFY [42]);

В отношении гетерогенности включенных исследований в аспекте препаратов сравнения следует отметить, что вес исследований апиксабана в лечении ВТЭО в сравнении с «золотым стандартом» лечения ВТЭО у онкологических пациентов НМГ составлял более 85% для оценки эффекта на риск ВТЭО, больших кровотечений и общей смертности и более 70% при оценке риска больших и КЗНК. Кроме того, мы провели дополнительный анализ «чувствительности», подтвердивший преимущество апиксабана над НМГ при КАВТ.

В-третьих, оценка методологического качества показала, что в группах исследований, посвященных лечению ВТЭО и профилактике ВТЭО у пациентов с ЗНО, присутствовали исследования как с высоким и средним методологическим качеством, так и с низким. Тем не менее представляется маловероятным, что исследования с низким качеством могли внести значимое смещение результатов, так как в случае РКИ, посвященных оценке лечения ВТЭО, вес РКИ Mokadem M.E. с соавт., 2020 [43], обладающего относительно низким качеством, не превышал 12%, что указывает на малое влияние на итоговый результат.

Также следует отметить, что в оценке первичных конечных точек эффективности и безопасности выполненный мета-анализ продемонстрировал довольно низкую степень гетерогенности: так, в оценке влияния на риск ВТЭО у пациентов с ЗНО и состоявшимся венозным тромбозом коэффициент I^2 составил 14%, а при анализе влияния на риск больших кровотечений – 0%.

В опубликованном ранее мета-анализе по сравнению ПОАК с НМГ при КАВТ, включившем и другие препараты этой группы – ривароксабан и эдоксабан, вес двух РКИ с апиксабаном составил более 40%, и лишь в одном из них (ADAM–VTE) было продемонстрировано значимое преимущество ПОАК над НМГ [25]. Кроме этого, апиксабан оказался эффективным и безопасным в профилактике ВТЭО у пациентов с ЗНО [36]. Выполненный нами мета-анализ позволил объединить данные о клинической эффективности и безопасности применения одного ПОАК апиксабана для лечения и профилактики рецидивов, уже имевших место ВТЭО у пациентов с ЗНО. Значимость данной работы определяется тем, что отдельные РКИ, включенные в анализ, не позволяли дать исчерпывающий ответ на вопрос по поводу эффективности и профиля безопасности именно апиксабана в данной популяции пациентов. В частности, из четырех РКИ по применению апиксабана в лечении ВТЭО у онкологических пациентов в трех исследованиях была продемонстрирована лишь статистически незначимая тенденция к большей эффективности апиксабана в сравнении с контролем, что определялось, по всей видимости, недостаточной мощностью отдельно взятых исследований [26, 32, 43]. Объединение же результатов всех 4 РКИ позволило сделать вывод о преимуществе апиксабана перед активным контролем в отношении снижения риска рецидива ВТЭО у онкологических пациентов. В отношении безопасности апиксабана при лечении ВТЭО все исследования указывали на отсутствие различий с группой сравнения, синтез же данных всех четырех исследований подтвердил отсутствие статистически значимых различий между апиксабаном и активным контролем в безопасности.

Таким образом, ПОАК апиксабана может быть лекарственным средством выбора для лечения и профилактики рецидивов ВТЭО у пациентов с ЗНО, учитывая его значимое преимущество в эффективности при сходных показателях безопасности и удобстве применения в сравнении с НМГ, являвшимися «золотым стандартом» лечения КАВТ.

Благодарности

Помощь в подготовке рукописи данной статьи и в проведении мета-анализа оказана группой MAG (Medical Advisors Group, http://mdwrt.com) в лице Якова Пахомова, Ирины Боде и Марины Поздеевой.

Конфликт интересов

Статья подготовлена при организационной поддержке компании Пфайзер. Мнение авторов, изложенное в статье, может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Статья поступила 09.01.2022

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1987

Эликвис®
апиксабан

Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП[1*]

21%
ИНСУЛЬТ /
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ

31%
БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ

11%
ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ

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

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

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире
по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения; существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; 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 или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечение различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре 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 ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.**

* По сравнению с варфарином[1]. ** 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[3-5]. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10[3-5].

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

ОАК – оральный антикоагулянт, **НФП** – неклапанная фибрилляция предсердий, **ВТЭ** – венозная тромбоэмболия, **ПОАК** – прямой оральный антикоагулянт, **АВК** – антагонист витамина К.

Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

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

Pfizer

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

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007;5(3):632–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. (P. 654-712). -Paris: Ballière;1865. - 878 p.
3. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine. 1977;56(1):1–37. PMID: 834136
4. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood. 2007;110(6):1723–9. DOI: 10.1182/blood-2006-10-053736
5. Dicke C, Langer F. Pathophysiology of Trousseau's syndrome. Hämostaseologie. 2015;35(01):52–9. DOI: 10.5482/HAMO-14-08-0037
6. Nasser NJ, Fox J, Agbarya A. Potential Mechanisms of Cancer-Related Hypercoagulability. Cancers. 2020;12(3):566. DOI: 10.3390/cancers12030566
7. Mayfosh AJ, Baschuk N, Hulett MD. Leukocyte Heparanase: A Double-Edged Sword in Tumor Progression. Frontiers in Oncology. 2019;9:331. DOI: 10.3389/fonc.2019.00331
8. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis: Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. Hämostaseologie. 2012;32(02):95–104. DOI: 10.5482/ha-1160
9. Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active oncological disease, receiving medical anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. Role of apixaban. Atherothrombosis. 2019;2:46–54. [Russian: Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксабана. Атеротромбоз. 2019;2:46–54]. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-2-46-54
10. Panchenko E.P. Apixaban role in the treatment of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. Atherothrombosis. 2020;1:47–54. [Russian: Панченко Е.П. Роль апиксабана в лечении венозных тромбоэмболических осложнений у больных с активным раком. Атеротромбоз. 2020;1:47-54]. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-47-54
11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. Archives of Internal Medicine. 2000;160(6):809–15. DOI: 10.1001/archinte.160.6.809
12. Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. JAMA. 2005;293(6):715–22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715
13. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. Cancer. 2013;119(3):648–55. DOI: 10.1002/cncr.27772
14. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R et al. Rates of Initial and Recurrent Thromboembolic Disease Among Patients with Malignancy Versus Those without Malignancy: Risk Analysis Using Medicare Claims Data: Medicine. 1999;78(5):285–91. DOI: 10.1097/00005792-199909000-00001
15. Prandoni P. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108
16. Monreal M, Falga C, Valdes M, Suarez C, Gabriel F, Tolosa C et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006;4(9):1950–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x
17. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Aboyans V, Alings M et al. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. Circulation. 2019;140(18):1451–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041949
18. Chazova I.E., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V., Poltavskaya M.G., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V. et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Parts II–V. Systemic Hypertension. 2017;14(4):6–19. [Russian: Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II–V. Системные гипертензии. 2017;14(4):6–19]. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.6-19
19. Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V., Gromova E.G., Dolgushin B.I., Elizarova A.L. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. Malignant tumours. 2021;11(3s2-2):145–55. [Russian: Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-2):145-55]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47
20. Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, Francis CW. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: Impact on survival and bleeding complications. Cancer. 2007;110(5):1149–61. DOI: 10.1002/cncr.22892
21. Akl EA, Kahale LA, Hakoum MB, Matar CF, Sperati F, Barba M et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;2017(9):CD006652. DOI: 10.1002/14651858.CD006652.pub5
22. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. New England Journal of Medicine. 2003;349(2):146–53. DOI: 10.1056/NEJMoa025313
23. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2018;378(7):615–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948
24. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). Journal of Clinical Oncology. 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
25. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(2):411–21. DOI: 10.1111/jth.14662
26. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. New England Journal of Medicine. 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
27. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC: CardioOncology. 2020;2(3):428–40. DOI: 10.1016/j.jaccao.2020.06.001
28. Alsubaie NS, Al Rammah SM, Alshouimi RA, Alzahrani MY, Al Yami MS, Almutairi AR et al. The use of direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis or treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a meta-analysis and review of the guidelines. Thrombosis Journal. 2021;19(1):76. DOI: 10.1186/s12959-021-00326-2
29. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. Thrombosis Research. 2018;170:175–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.08.023

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1987

30. Bosch FTM, Mulder FI, Huisman MV, Zwicker JI, Di Nisio M, Carrier M et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in patients with gastrointestinal cancer using edoxaban. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2021;19(12):3008–17. DOI: 10.1111/jth.15516
31. Takase T, Ikesue H, Nakagawa H, Kinoshita M, Muroi N, Kitai T et al. Risk Factors for Major Bleeding and Clinically Relevant Non-major Bleeding in Japanese Patients Treated with Edoxaban. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2020;43(3):458–62. DOI: 10.1248/bpb.b19-00799
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013;369(9):799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013;368(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541
34. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. The Lancet. 2010;375(9717):807–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62125-5
35. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. New England Journal of Medicine. 2010;363(26):2487–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1006885
36. Cohen AT, Keshishian A, Lee T, Rosenblatt L, Hlavacek P, Sah J et al. Effectiveness and safety of apixaban, LMWH, and warfarin among high-risk subgroups of VTE patients with active cancer. Current Medical Research and Opinion. 2021;1–16. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/03007995.2021.1932448
37. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
38. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. [Internet] Available at: https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.2/chapter-10
39. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;6(6):CD007130. DOI: 10.1002/14651858.CD007130.pub4
40. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, Hagen KB, Danneskiold-Samsøe B, Dagfinrud H et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;3:CD005523. DOI: 10.1002/14651858.CD005523.pub3
41. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
42. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(12):2187–91. DOI: 10.1111/jth.13153
43. Mokadem ME, Hassan A, Algaby AZ. Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis. Vascular. 2021;29(5):745–50. DOI: 10.1177/1708538120971148
44. Levine MN, Gu C, Liebman HA, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients- with metastatic cancer: Trial of apixaban to prevent thrombosis in cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(5):807–14. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04693.x

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Осокина Н. А.
Тюменский кардиологический научный центр,
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

Скрытая систолическая дисфункция правого желудочка у пациентов с повышением легочного сосудистого сопротивления через 3 мес после COVID-19-пневмонии

Цель	Изучение взаимосвязи эхокардиографических структурно-функциональных параметров правого желудочка (ПЖ) с показателями легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) у пациентов через 3 мес после COVID-19-пневмонии.
Материал и методы	В одномоментное обсервационное исследование были включены 96 пациентов (средний возраст 46,7±15,2 года). Критерии включения: документированный диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии, желание пациента участвовать в наблюдении. Пациенты были обследованы во время госпитализации и на контрольном визите (через 3 мес после выписки). Обработка изображений и кинопетель, в том числе оценка продольной деформации (longitudinal strain, LS) миокарда при помощи метода отслеживания пятна (speckle tracking), осуществлялась в соответствии с действующими рекомендациями. Уравнение [скорость трикуспидальной регургитации/интеграл линейной скорости потока в выводном тракте ПЖ × 10 + 0,16] использовали для определения ЛСС. Пациенты были разделены на группы: 1-я группа (n=31) – с повышением ЛСС ≥ 1,5 единиц Вуда, 2-я группа (n=65) – ЛСС <1,5 единиц Вуда.
Результаты	Исходно между группами не выявлено различий по основным клинико-функциональным характеристикам, включая тяжесть поражения легких по данным компьютерной томографии (32,7±22,1 и 36,5±20,4% соответственно; p=0,418). Линейные, планиметрические и объемные параметры, по данным эхокардиографии, между группами статистически значимо не различались. В 1-й группе на контрольном визите эндокардиальная LS свободной стенки ПЖ (right ventricle free wall, RV FW; –19,3 [–17,9; –25,8] %) была статистически значимо ниже (p=0,048), чем во 2-й группе (–23,4 [–19,8; –27,8] %), а систолическое давление в легочной артерии – ЛА (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) по C. Otto (32,0 [26,0; 35,0] мм рт. ст. и 23,0 [20,0; 28,0] мм рт. ст.) – статистически значимо выше, чем во 2-й группе (p<0,001). По данным логистического регрессионного анализа, только эндокардиальная RV FW LS (отношение шансов – ОШ 0,859; 95% доверительный интервал – ДИ 0,746–0,989; p=0,034) и sPAP (ОШ 1,248; 95% ДИ 1,108–1405; p<0,001) показали независимую связь с повышением ЛСС. Согласно корреляционному анализу Спирмена, выявлена связь средней силы между ЛСС и средним давлением в ЛА по G. Mahan (r=0,516; p=0,003), ЛСС и показателем функциональной связи правых отделов сердца с системой ЛА (r=–0,509; p=0,007) в 1-й группе на контрольном визите.
Заключение	У лиц, перенесших 3 мес назад COVID-19-пневмонию, скрытая правожелудочковая систолическая дисфункция, определенная как угнетение эндокардиальной RV FW LS до –19,3%, ассоциирована с повышением ЛСС ≥1,5 единиц Вуда.

Ключевые слова	COVID-19; пневмония; легочное сосудистое сопротивление; правый желудочек; эхокардиография; глобальная продольная деформация
Для цитирования	Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Osokina N.A. Hidden systolic dysfunction of the right ventricle in patients with increased pulmonary vascular resistance 3 months after COVID-19 pneumonia. Kardiologiia. 2022;62(3):16–20. [Russian: Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Осокина Н.А. Скрытая систолическая дисфункция правого желудочка у пациентов с повышением легочного сосудистого сопротивления через 3 мес после COVID-19-пневмонии. Кардиология. 2022;62(3):16–20]
Автор для переписки	Широков Никита Евгеньевич. E-mail: shirokov.ne@mail.ru

Введение

Рефлекс Эйлера–Лильестранда (гипоксическая легочная вазоконстрикция, hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV) – гомеостатическая реакция, при которой в ответ на альвеолярную гипоксию происходит спазм внутрилегочных артерий. Так достигается оптимизация вентиляционно-перфузионного соотношения (VA/Q) посредством отведения крови к более насыщенным кислородом сегментам легких [1]. Согласно L. Gattinoni и соавт. [2], одним из критериев пневмонии тяжелой степени (фенотип H, high), вызванной COVID-19 (COronaVIrus Disease-2019,) является HPV. При этом для фенотипа L характерно низкое отношение VA/Q, что описывается как угнетение его регуляции ввиду потери HPV.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1743

Легочная гипертензия (ЛГ) у пациентов с COVID-19 связана с более высокой летальностью [3]. Следует отметить, что K.B. Ulett и соавт. [4] описали реклассификацию ЛГ при оценке у 578 пациентов с ЛГ в анамнезе: 58% пациентов имели систолическое давление в легочной артерии – ЛА (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) >35 мм рт. ст., но после нормализации показателя по полу и возрасту ЛГ диагностирована только в 36% случаев. При этом повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ≥2 единиц Вуда было обнаружено у 31% пациентов. Кроме того, у 6% пациентов с sPAP ≤35 мм рт. ст. была выявлена ЛГ при оценке ЛСС [4].

С учетом данных о грубой корреляции между оценкой ЛСС по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) и катетеризации правых отделов сердца представляется актуальным использовать этот показатель у больных COVID-19 в контексте исследования HPV [5, 6].

Необходимо указать, что дисфункция правого желудочка (ПЖ) у больных COVID-19 ассоциирована со смертностью от всех причин [7]. При этом показатели деформации обоих желудочков, по данным S. Bieber и соавт. [8], улучшаются через 2 мес после перенесенного заболевания.

Цель

Исследовать взаимосвязь эхокардиографических структурно-функциональных параметров ПЖ с ЛСС у пациентов через 3 мес после COVID-19-пневмонии.

Материалы и методы

В одномоментное обсервационное исследование были включены 96 пациентов с высоким качеством визуализации при ЭхоКГ, перенесших COVID-19-пневмонию, через 3 мес после получения двух отрицательных результатов теста полимеразной цепной реакции (45,8% мужчин, средний возраст 46,7±15,2 года). Тяжесть поражения легких определяли в соответствии с данными компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

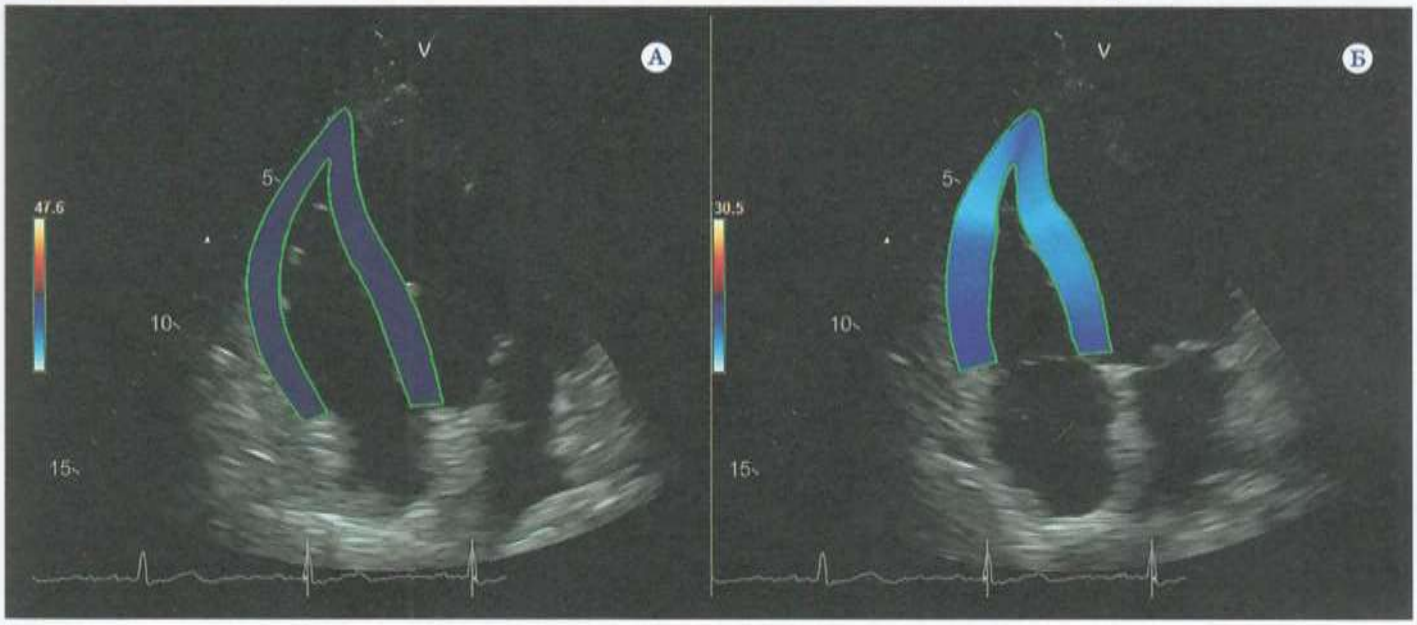
Критерии включения: документированный диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии, желание пациента участвовать в наблюдении.

Критерии исключения: хронические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания давностью менее 5 лет, туберкулез и другие заболевания, сопровождающиеся пневмофиброзом, ВИЧ, пороки сердца, хронические гепатиты.

ЭхоКГ проведена на ультразвуковом диагностическом аппарате экспертного класса Vivid S70 при использовании матричного датчика M5Sc-D (1,5–4,6 МГц) с сохранением данных в формате DICOM. Обработку изображений и кинопетель, в том числе оценку продольной деформации (longitudinal strain, LS) миокарда при помощи метода отслеживания пятна (speckle tracking) с включением в анализ всех слоев миокарда, осуществляли на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular, платформе TomTec в соответствии с действующими рекомендациями [9] (рис. 1).

Для оценки sPAP, давления в полости правого предсердия (ПП) использовали метод C. Otto и соавт. (Otto C., 2016.), для оценки среднего диастолического давления в ЛА (mean pulmonary artery pressure, mPAP) – формулу G. Mahan и соавт. [10].Показатель функциональной связи правых отделов сердца и системы ЛА (right ventricle-

Рисунок 1. Оценка RV FW и LS при помощи метода отслеживания движения пятен (speckle tracking)



А – окончание диастолы ПЖ; Б – окончание систолы ПЖ; эндокардиальная RV FW LS –20,3%.
RV FW – свободная стенка правого желудочка (right ventricle free wall);
LS – продольная деформация (longitudinal strain). ПЖ – правый желудочек.

pulmonary artery coupling, RV/PA coupling) определяли как отношение фракционного изменения площади ПЖ (fractional area change, FAC)/sPAP [11]. Для количественной оценки ЛСС вычисляли единицы Вуда по формуле, предложенной A. E. Abbas и соавт. [12]. Пациенты с ЛСС ≥1,5 единиц Вуда составили 1-ю группу (n=31), пациенты с ЛСС <1,5 единиц Вуда – 2-ю группу (n=65).

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол №159 от 23.07.2020). Информированное согласие получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 21.0. Для определения вида распределения переменных использован критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения качественных величин применяли критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. При анализе количественных величин в случае их нормального распределения использован критерий t Стьюдента; результаты представлены в виде M±SD (M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение). При анализе количественных величин в случае распределения, отличного от нормального, использован критерий Манна–Уитни; результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для определения выраженности связей проведен корреляционный анализ Спирмена. В целях выявления независимой связи ЛСС с функциональными характеристиками ПЖ использовали логистический регрессионный анализ с применением метода принудительного включения. Результаты анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). За уровень статистической значимости различий переменных принимали двустороннее значение p<0,05.

Результаты

На контрольном визите группы были сопоставимы по основным клиническим и функциональным характеристикам (табл. 1). У большинства пациентов обеих групп наблюдалось полное восстановление легких по данным КТ ОГК, у 3 пациентов каждой группы выявлено остаточное поражение легких, статистически значимых межгрупповых различий не найдено (6,0±4,0 и 4,3±1,5% соответственно; p=0,537). У остальных обнаружены единичные локальные очаги фиброза, кальцинаты размером до 5 мм. Исходно также не выявлено достоверных различий по выраженности поражения легких (32,7±22,1 и 36,5±20,4% соответственно; p=0,418).

На контрольном визите статистически значимых различий по морфологическим характеристикам ПЖ между группами не обнаружено (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов на контрольном визите

Показатель	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=65)	p
Пол мужской, %	58,1	39,7	0,124
Возраст, годы	50,3±18,1	46,2±13,7	0,248
ИМТ, кг/м²	27,4±5,1	28,7±5,8	0,279
ИБС, %	3,2	4,6	1,000
АГ, %	54,8	46,2	0,514
НРС, %	16,1	9,2	0,326
ФК ХСН по NYHA, %			
I	19,4	15,4	
II	6,5	4,6	0,232
III	12,9	3,1	
СД, %	9,7	7,7	0,710
ФВ ЛЖ, %	65,7±6,5	68,0±5,4	0,071
GLS, %	–20,5±3,2	–20,2±2,0	0,605
Полное восстановление легких по данным КТ ОГК, %	58,6	58,3	1,000

ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертония; НРС – нарушения ритма сердца; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца, New York Heart Association; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS – global longitudinal strain; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

На контрольном визите эндокардиальная LS свободной стенки ПЖ (right ventricle free wall, RV FW), эндокардиальная LS среднего сегмента RV FW, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – ТК (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), пиковая систолическая скорость кольца ТК и пиковая ранняя диастолическая скорость кольца ТК были статистически значимо меньше в 1-й группе. Систолическое давление в ЛА по C. Otto и соавт. было статистически значимо выше в 1-й группе (табл. 3).

Не выявлено статистически значимых различий между группами при оценке миокардиальной LS ПЖ (–19,2±5,4 и –19,8±4,1% соответственно; p=0,891) и эндокардиальной LS ПЖ (–19,9±5,4 и –21,3±4,0% соответственно; p=0,407).

При корреляционном анализе Спирмена выявлены средней силы связи между ЛСС и mPAP по G. Mahan (r=0,516; p=0,003), ЛСС и RV/PA coupling (r=–0,509; p=0,007) в 1-й группе.

По данным логистического регрессионного анализа, в исходной совокупности переменных, характеризующих функциональный статус ПЖ и связь правых отделов сердца с системой ЛА (эндокардиальная RV FW LS, TAPSE, пиковая систолическая и ранняя диастолическая скорости кольца ТК, FAC, mPAP, sPAP, RV/PA coupling), только RV FW LS (ОШ 0,859; 95% ДИ 0,746–0,989; p=0,034) и sPAP (ОШ 1,248; 95% ДИ 1,108–1405; p<0,001) имели независимую связь с ЛСС ≥1,5 единиц Вуда.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1743

Таблица 2. Морфологическая характеристика правого желудочка на контрольном визите

Показатель	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=65)	p
Передне-задний размер ПЖ, мм	24,9±3,0	25,2±3,4	0,666
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	4,1±0,9	3,9±0,8	0,186
Продольный размер ПЖ, мм	27,8±2,6	28,0±2,9	0,696
Базальный размер ПЖ, мм	20,7±2,7	21,1±2,7	0,572
Размер ствола ЛА, мм	18,8±2,5	18,3±2,0	0,244
Диастолическая площадь ПЖ, см^2	14,3±4,4	15,9±4,1	0,088
Систолическая площадь ПЖ, см^2	7,0±2,1	7,5±2,9	0,355
Длина ПЖ, мм	65,6±13,4	65,6±17,4	0,996
Поперечный средний размер ПЖ, мм	25,7±5,0	25,1±6,9	0,648
Поперечный базальный размер ПЖ, мм	29,7±5,6	30,1±6,6	0,805
Продольный размер ПП, мм	49,0±6,1	47,9±6,1	0,401
Поперечный размер ПП, мм	35,6±5,0	33,8±4,8	0,095
Объем ПП, мл	34,1±11,4	30,0±9,6	0,064
НПВ в покое, мм	17,2±4,2	17,6±3,8	0,629
НПВ на вдохе, мм	8,8±3,1	8,2±3,0	0,348
Эпикардиальный жир, мм	7,3±1,4	7,3±1,8	0,933

ПЖ – правый желудочек; ЛА – легочная артерия; ПП – правое предсердие; НПВ – нижняя полая вена.

Таблица 3. Функциональная характеристика правого желудочка (контрольный визит)

Показатель	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=65)	p
Ускорение потока ВТ ПЖ, м/с	112,8±23,4	115,5±20,9	0,579
TVI потока ВТ ПЖ, мм	14,4 [12,6; 15,6]	20,4 [18,4; 21,7]	<0,001
ЛСС, единиц Вуда	1,8 [1,6; 2,0]	1,2 [1,0; 1,3]	<0,001
Скорость ТР, м/с	2,3 [2,2; 2,5]	2,0 [1,8;2,2]	<0,001
Градиент ТР, мм рт. ст.	22,0 [18,0; 25,0]	15,0 [12,0; 20,0]	<0,001
FAC, %	50,0 [44,4; 54,8]	53,7 [47,0; 59,4]	0,102
TAPSE, мм	21,7±3,8	23,3±3,4	0,040
RV S', см/с	12,3±2,4	13,4±2,0	0,024
RV E', см/с	8,0 [7,0; 11,0]	11,0 [9,0; 14,0]	0,002
Инспираторный коллапс НПВ, %	64,3	80,0	0,123
Давление в ПП по C. Otto, мм рт. ст.	8,8±3,3	7,9±3,2	0,247
sPAP по C. Otto, мм рт. ст.	32,0 [26,0; 35,0]	23,0 [20,0; 28,0]	<0,001
mPAP по G. Mahan, мм рт. ст.	28,2±10,5	27,0±9,4	0,579
RV/PA coupling	1,6 [1,4; 1,8]	2,2 [1,9; 2,9]	<0,001
Продольная эндокардиальная деформация свободной стенки ПЖ			
Базальный сегмент, %	–27,3±6,4	–28,3±6,2	0,476
Средний сегмент, %	–21,9±7,1	–25,5±6,8	0,028
Апикальный сегмент, %	–20,8±9,0	–23,5±7,1	0,142
RV FW, %	–19,3 [–17,9; –25,8]	–23,4 [–19,8; –27,8]	0,048

ВТ ПЖ – выводной тракт правого желудочка; TVI – интеграл линейной скорости кровотока (time velocity integral); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ТР – трикуспидальная регургитация; FAC – фракционное изменение площади правого желудочка (fractional area change); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion); RV S' – пиковая систолическая скорость кольца трикуспидального клапана (right ventricular velocity, tissue Doppler imaging, peak s'), RV E' – ранняя диастолическая скорость кольца трикуспидального клапана (right ventricular velocity, tissue Doppler imaging, peak e'); НПВ – нижняя полая вена; ПП – правое предсердие; sPAP – систолическое давление в легочной артерии (systolic pulmonary artery pressure); mPAP – среднее диастолическое давление в легочной артерии (mean pulmonary artery pressure); RV/PA coupling – функциональная связь правых отделов сердца и системы легочной артерии (right ventricle-pulmonary artery coupling); RV FW – свободная стенка правого желудочка (right ventricle free wall).

Обсуждение

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества, ЛСС >3 единиц Вуда используется как часть гемодинамического определения термина ЛГ [13]. Существуют работы, в которых авторы считают достаточным для определения ЛГ значения ЛСС ≥2 единиц Вуда [4]. При этом R. Farzaneh-Far и соавт. [14] определили ЛСС менее 1,5 единиц Вуда как нормальное.

В работе D. Medvedofsky и соавт. [15] маркером систолической дисфункции ПЖ считалось значение эндокардиальной RV FW LS менее –22%. У пациентов, перенесших COVID-19, угнетение эндокардиальной RV LS ≤ –23% ассоциировано с более высокой смертностью [16]. Ранее выявлено, что многие показатели функционального статуса ПЖ (TAPSE, RV S', RV FWS LS) у пациентов с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом остаются в рамках нормы. Кроме того, отмечено, что RV FW LS – не такой чувствительный маркер дисфункции ПЖ, как RV FAC [11].

Согласно результатам нашей работы, большинство показателей, характеризующих функциональный статус ПЖ, были статистически значимо меньше у пациентов с ЛСС ≥1,5 единиц Вуда. При этом только эндокардиальная RV FW LS в 1-й группе была единственным параметром, который оказался ниже предполагаемой нормы. Обращает внимание, что в рамках референсных значений оставался также sPAP. При оценке региональной сократимости только эндокардиальная LS среднего сегмента RV FW была угнетена в 1-й группе. Необходимо отметить, что группы были сопоставимы по тяжести поражения легких по данным КТ ОГК как исходно, так и на контрольном визите.

В исследовании C. Bleakley и соавт. [11] продемонстрирована корреляция между ЛСС и RV/PA coupling у пациентов с COVID-19 и острым респираторным дис-

тресс-синдромом. Нами также найдены умеренные связи между ЛСС и RV/PA coupling, mPAP по G. Mahan в группе с ЛСС ≥1,5 единиц Вуда. Вероятно, выявлена связь между угнетением функции ПЖ, признаками ЛГ и разобщением связи правых отделов сердца с системой ЛА у пациентов с ЛСС ≥1,5 единиц Вуда через 3 мес после COVID-19-пневмонии.

Согласно Redox-теории реализации HPV, подавление O_2-чувствительных Kv-каналов деполяризует гладкомышечные клетки ЛА, активируя потенциалзависимые кальциевые каналы, вызывая вазоконстрикцию [17]. S. L. Archer и соавт. [18] предполагают, что блокаторы кальциевых каналов (БКК) будут усугублять гипоксемию при COVID-19-пневмонии. В то же время, есть данные об ассоциации применения амлодипина с более низкой смертностью у пациентов с COVID-19 и артериальной гипертонией как единственной сопутствующей патологией, а также у пациентов старческого возраста [19, 20]. Поэтому представляется актуальным исследовать применение БКК у пациентов с повышением ЛСС.

Заключение

У лиц, перенесших 3 мес назад COVID-19-пневмонию, скрытая правожелудочковая систолическая дисфункция, определенная как угнетение эндокардиальной RV FW LS до –19,3%, ассоциирована с повышением легочного сосудистого сопротивления ≥1,5 единиц Вуда.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. Chest. 2017;151(1):181–92. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.001
2. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Medicine. 2020;46(6):1099–102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
3. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. Heart. 2020;106(17):1324–31. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317355
4. Ulett KB, Marwick TH. Incorporation of Pulmonary Vascular Resistance Measurement into Standard Echocardiography: Implications for Assessment of Pulmonary Hypertension. Echocardiography. 2007;24(10):1020–2. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00539.x
5. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(6):1021–7. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02973-X
6. Rajagopalan N, Simon MA, Suffoletto MS, Shah H, Edelman K, Mathier MA et al. Noninvasive Estimation of Pulmonary Vascular Resistance in Pulmonary Hypertension. Echocardiography. 2009;26(5):489–94. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00837.x
7. 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
8. Bieber S, Kraechan A, Hellmuth JC, Muenchhoff M, Scherer C, Schroeder I et al. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury. Infection. 2021;49(3):491–500. DOI: 10.1007/s15010-020-01572-8
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
10. Dabestani A, Mahan GD, Gardin JM, Takenaka K, Burn CS, Allfie A, Henry WL. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. The American journal of cardiology. 1987; 59(6): 662-8. DOI: 10.1016/0002-9149(87)91189-1Bleakley C, Singh S, Garfield B, Morosin M, Surkova E, Mandalia MS et al. Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. International Journal of Cardiology. 2021;327:251–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.11.043
11. Abbas AE, Franey LM, Marwick T, Maeder MT, Kaye DM, Vlahos AP et al. Noninvasive Assessment of Pulmonary Vascular Resistance by Doppler Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2013;26(10):1170–7. DOI: 10.1016/j.echo.2013.06.003
12. 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
13. Farzaneh-Far R, McKeown BH, Dang D, Roberts J, Schiller NB, Foster E. Accuracy of Doppler-Estimated Pulmonary Vascular Resistance in Patients Before Liver Transplantation. The American Journal of Cardiology. 2008;101(2):259–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.07.086
14. Medvedofsky D, Koifman E, Jarrett H, Miyoshi T, Rogers T, Ben-Dor I et al. Association of Right Ventricular Longitudinal Strain with Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. Journal of the American Society of Echocardiography. 2020;33(4):452–60. DOI: 10.1016/j.echo.2019.11.014
15. Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. JACC Cardiovascular Imaging. 2020;13(11):2287–99. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014
16. Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Journal of Applied Physiology. 2005;98(1):390–403. DOI: 10.1152/japplphysiol.00733.2004
17. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia From Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema: Therapeutic Implications. Circulation. 2020;142(2):101–4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047915
18. Solaimanzadeh I. Nifedipine and Amlodipine Are Associated With Improved Mortality and Decreased Risk for Intubation and Mechanical Ventilation in Elderly Patients Hospitalized for COVID-19. Cureus. 2020;12(5):e8069. DOI: 10.7759/cureus.8069
19. Zhang L-K, Sun Y, Zeng H, Wang Q, Jiang X, Shang W-J et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. Cell Discovery. 2020;6(1):96. DOI: 10.1038/s41421-020-00235-0

Мазур Е. С.[1], Мазур В. В.[1], Баженов Н. Д.[1], Куницина М. Е.[2]
[1] ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия
[2] ГБУЗ Тверской области «ГКБ № 6», Тверь, Россия

Тромбоз ушка левого предсердия у перенесших новую коронавирусную инфекцию больных с персистирующей фибрилляцией предсердий

Цель Оценка частоты и особенностей тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) у перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) больных с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) выполнена 128 подготовленным к кардиоверсии больным с персистирующей ФП, из которых 36 (28,1%) перенесли COVID-19. У 3 (8,3%) пациентов объем поражения легких составлял 50–75%, у 31 (86,1%) – 25–50%, у 1 (2,8%) – менее 25%. Еще у 1 пациента поражения легких не было. Медиана времени от момента заболевания COVID-19 до включения больных в исследование составила 76,5 дня. На момент включения в исследование тест полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 у всех пациентов был отрицательный.

Результаты Пациенты, перенесшие COVID-19 и не болевшие COVID-19, были сопоставимы по возрасту (62,5±9,2 и 62,4±9,1 года соответственно; p=0,956), половому составу (мужчин 52,8 и 59,8% соответственно; p=0,471) и оценке риска развития инсульта (2,19±1,28 и 1,95±1,35 балла соответственно; p=0,350). Продолжительность последнего эпизода аритмии у перенесших COVID-19 пациентов была больше, чем в группе сравнения (76,5 и 45,0 дня соответственно; p=0,011). Все больные получали пероральные антикоагулянты, причем 55,6% больных, перенесших COVID-19, получали ривароксабан, а 62,0% больных, не болевших COVID-19, – апиксабан. Медиана продолжительности приема антикоагулянтов у перенесших COVID-19 пациентов была больше, чем в группе сравнения (61,5 и 32,0 дня; p=0,051). Тромб в УЛП выявлен у 7 (19,4%) больных, перенесших COVID-19, и у 6 (6,5%) больных группы сравнения (p=0,030). У перенесших COVID-19 пациентов тромб на всем своем протяжении прилегал к стенкам УЛП, а у пациентов, не болевших COVID-19, имел свободную часть, образующую острый угол со стенками УЛП. При наличии тромба скорость кровотока в УЛП у больных, перенесших COVID-19, была существенно выше, чем в группе сравнения (31,0±8,9 и 18,8±4,9 см/с соответственно; p=0,010). При повторном исследовании, выполненном в среднем через 24,0 дня, растворение тромба у больных, перенесших и не болевших COVID-19, отмечено в 80 и 50% случаев соответственно (p=0,343).

Заключение У больных с персистирующей ФП, перенесших новую коронавирусную инфекцию, тромбоз УЛП выявляется чаще, чем у больных, не болевших COVID-19, характеризуется пристеночным расположением и не сопровождается снижением скорости кровотока в УЛП.

Ключевые слова Новая коронавирусная инфекция COVID-19; фибрилляция предсердий; чреспищеводная эхокардиография; тромбоз ушка левого предсердия

Для цитирования Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Kunitsina M.Ye. The left atrial appendage thrombosis of in patients with persistent atrial fibrillation after the novel coronavirus infection. Kardiologiia. 2022;62(3):21–27. [Russian: Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., Куницина М.Е. Тромбоз ушка левого предсердия у перенесших новую коронавирусную инфекцию больных с персистирующей фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2022;62(3):21–27]

Автор для переписки Мазур Евгений Станиславович. E-mail: mazur-tver@mail.ru

Введение

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, на момент написания настоящей статьи новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) перенесли 5,49 млн граждан Российской Федерации, многие из которых страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе, фибрилляцией предсердий (ФП). Существующие рекомендации [1–3] не предусматривают коррекции антикоагулянтной терапии (АКТ) у перенесших COVID-19 больных ФП, что может быть связано с отсутствием данных о частоте тромбообразования в предсердиях и развития тромбоэмболических осложнений у таких пациентов. В связи с этим мы сочли целесообразным проанализировать результаты чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ), выполненной больным с персистирующей ФП в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Цель

Оценка частоты и особенностей тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) у больных с персистирующей ФП, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материал и методы

Исследование носило обсервационный характер, было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России. Все больные подписали информированное согласие на использование результатов исследований в научных целях.

В исследование последовательно включали всех больных с персистирующей ФП, которым перед госпитализацией в клинику Тверского ГМУ с целью плановой кардиоверсии была амбулаторно выполнена ЧПЭхоКГ. Включение пациентов в исследование началось 07.09.2020 г., когда был обследован первый больной, перенесший COVID-19. С этого момента в исследование были включены 128 пациентов, из которых 36 (28,1%) перенесли COVID-19.

Основанием для отнесения пациента к группе больных, перенесших COVID-19, служили данные медицинской документации, включая результаты теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 и результаты компьютерной томографии (КТ) легких. У 3 (8,3%) пациентов объем поражения легких составлял 50–75% (КТ-3), у 31 (86,1%) – 25–50% (КТ-2), у 1 (2,8%) – до 25% (КТ-1). Еще у 1 пациента поражение легких отсутствовало, и он лечился амбулаторно.

На фоне коронавирусной инфекции у всех 36 больных была зарегистрирована ФП, причем у 17 (47,2%) пациентов она была выявлена впервые. У остальных 19 (52,8%) пациентов эпизоды ФП, потребовавшие проведения кардиоверсии, отмечались и до заболевания COVID-19. АКТ низкомолекулярными гепаринами получали все госпитализированные больные, амбулаторный пациент находился на длительной терапии ривароксабаном в дозе 20 мг/сут по поводу ранее диагностированной ФП. После выписки из инфекционного стационара прием пероральных антикоагулянтов продолжили 8 (47,1%) больных с впервые выявленной и 13 (68,4%) с ранее диагностированной ФП. У 15 (41,7%) пациентов был перерыв в приеме антикоагулянтов длительностью от 20 до 136 дней (медиана 49 дней), при том что 10 из них нуждались в постоянной АКТ (оценка по шкале CHA2DS2-VASc более 1 балла у мужчин и более 2 баллов у женщин). Время, прошедшее от заболевания COVID-19 до включения пациента в настоящее исследование, составляло от 35 дней до года (медиана 76,5 дня). На момент включения в исследование тест ПЦР на SARS-CoV-2 был отрицательным у всех больных.

ЧПЭхоКГ выполняли на аппарате Vivid S70 («GE», США) чреспищеводным матричным мультиплановым фазированным датчиком (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование УЛП осуществляли из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10–30°. Тромбы в УЛП определяли как дискретные эхопозитивные массы, отличные по плотности от эндокарда и гребенчатых мышц.

Тромб в УЛП был выявлен у 13 (10,2%) из 128 включенных в исследование пациентов. В случае выявления тромба госпитализацию пациента для проведения кардиоверсии отменяли и назначали дату повторной ЧПЭхоКГ для контроля растворения тромба на фоне амбулаторной АКТ. Повторная ЧПЭхоКГ была выполнена 9 пациентам с выявленным при первом исследовании тромбом в УЛП, 3 пациента не явились на повторную ЧПЭхоКГ, у 1 пациента срок ее проведения к моменту анализа результатов исследования еще не настал.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) в случае нормального распределения признака, медианы и межквартильного интервала при отклонении распределения от нормального – Me (P_{25}–P_{75}) или абсолютных и относительных частот – n (%). Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия t Стьюдента или критерия Манна–Уитни в зависимости от вида распределения переменных. Частотный анализ проводили с использованием критерия хи-квадрат. Различия признавали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Между больными с персистирующей ФП, не болевшими COVID-19 и перенесшими это заболевание, не выявлено статистически значимых различий по возрасту, половому составу и распространенности сопутствующей патологии, учитываемой при оценке риска развития инсульта (табл. 1). Не отмечено статистически значимых различий и по средним оценкам по шкале CHA2DS2-VASc. Тем не менее нельзя не отметить, что ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность у перенесших COVID-19 пациентов отмечались примерно в 2 раза чаще, чем в группе сравнения.

Продолжительность основного заболевания в сравниваемых группах статистически значимо не различалась. Не выявлено статистически значимых различий и по доле лиц, у которых ФП была диагностирована впервые. Продолжительность последнего пароксизма аритмии у перенесших COVID-19 пациентов в среднем была на 31 день

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1790

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Показатель	COVID-19		p
	нет (n=92)	есть (n=36)	
Мужчины	55 (59,8)	19 (52,8)	0,471
Возраст, годы	62,4±9,1	62,5±9,2	0,956
Артериальная гипертензия	65 (70,7)	23 (63,9)	0,458
ИБС	7 (7,6)	7 (19,4)	0,054
Сахарный диабет	17 (18,5)	11 (30,6)	0,138
ХСН	5 (5,4)	5 (13,9)	0,110
Инсульт в анамнезе	5 (5,4)	3 (8,3)	0,543
Оценка по CHA2DS2-VASc, баллы	1,95±1,35	2,19±1,28	0,350
Длительность ФП, мес	12,0 [3,0; 48,0]	7,0 [3,0; 60,0]	0,922
ФП выявлена впервые	35 (38,0)	17 (47,2)	0,342
Последний эпизод, дни	45,0 [14,0; 94,0]	76,5 [42,5; 130,5]	0,011
Трепетание предсердий	22 (23,9)	5 (13,9)	0,212
Апиксабан 10 мг/сут	57 (62,0)	13 (36,1)	0,015
Варфарин 2,5–5 мг/сут	8 (8,7)	3 (8,3)	0,776
Дабигатран 300 мг/сут	6 (6,5)	0	0,270
Ривароксабан 20 мг/сут	21 (22,8)	20 (55,6)	<0,001
Длительность АКТ, дни	32,0 [7,0; 126,5]	61,5 [20,0; 121,5]	0,051
Кровоток в УЛП, см/с	33,2±11,0	32,8±10,0	0,843
Тромб в УЛП	6 (6,5)	7 (19,4)	0,030

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD), медианы и межквартильного интервала (Me [P_{25}; P_{75}]), абсолютных и относительных частот – n (%). ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; CHA2DS2-VASc – клиническая шкала оценки риска инсульта; ФП – фибрилляция предсердий; АКТ – антикоагулянтная терапия; УЛП – ушко левого предсердия.

больше, чем у больных группы сравнения. У перенесших COVID-19 пациентов почти в 2 раза реже отмечалось трепетание предсердий, но это различие не достигало уровня статистической значимости.

Все пациенты получали АКТ, в большинстве случаев назначались прямые пероральные антикоагулянты. При этом 62,0% пациентов, не болевших COVID-19, был назначен апиксабан, а 55,6% пациентов, перенесших COVID-19, – ривароксабан. Средняя продолжительность приема антикоагулянтов у перенесших COVID-19 пациентов была почти в 2 раза больше, чем в группе сравнения.

Скорость кровотока в УЛП в сравниваемых группах была практически одинаковой, однако тромбоз УЛП у пациентов, перенесших COVID-19, отмечался в 3 раза чаще, чем у пациентов, не болевших COVID-19.

В табл. 2 представлена характеристика пациентов с выявленным при ЧПЭхоКГ тромбом в УЛП. Больные сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту (68,3±7,3 и 62,0±16,1 года соответственно; p=0,373), половому составу (мужчин 33,3 и 57,1% соответственно; p=0,391) и оценке риска развития инсульта по шкале CHA2DS2-VASc (2,83±0,41 и 3,00±1,29 балла соответственно; p=0,707). Все больные получали АКТ, в большинстве случае проводилась терапия прямыми пероральными антикоагулянтами. Продолжительность лечения на момент проведения первой ЧПЭхоКГ составляла от 4 до 350 дней (медиана 28,0 дня у пациентов, не болевших новой коронавирусной инфекцией, и 22,0 дня у пациентов, перенесших COVID-19; p=0,836).

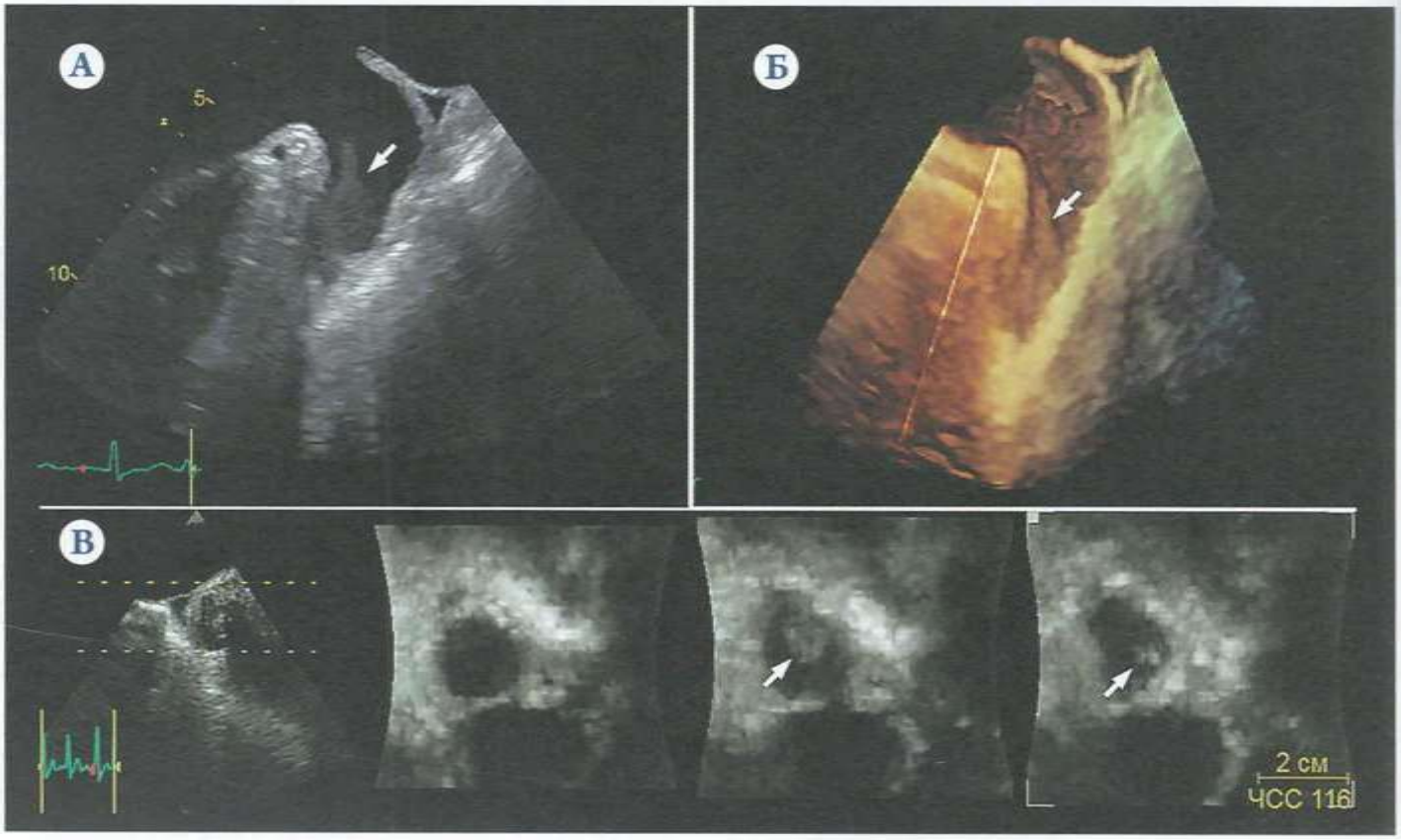
Резко выраженные межгрупповые различия были выявлены при ЧПЭхоКГ. Во-первых, при наличии тромба скорость изгнания крови из УЛП у больных, перенесших

Таблица 2. Характеристика пациентов с тромбом в ушке левого предсердия

№ п/п	COVID-19	Пол	Возраст	CHA2DS2-VASc, баллы	Первый эпизод	Первое исследование				Второе исследование			
						АКТ	АКТ, дней	атипичный тромб	Кровоток, см/с	АКТ	АКТ, дней	кровоток, см/с	лизис тромба
1	Нет	Жен	62	3	Да	Апиксабан 10 мг	60	Нет	20	Апиксабан 10 мг	30	21	нет
2	Нет	Жен	63	3	Да	Апиксабан 10 мг	4	Нет	19	Ривароксабан 20 мг	183	25	да
3	Да	Муж	67	3	Да	Ривароксабан 15 мг	36	Да	38	Ривароксабан 20 мг	29	40	да
4	Нет	Муж	67	3	Да	Дабигатран 300 мг	36	Нет	10	Ривароксабан 20 мг	19	20	да
5	Да	Муж	69	4	Да	Апиксабан 10 мг	14	Да	44	Ривароксабан 20 мг	22	40	да
6	Да	Муж	73	2	Да	Варфарин 2,5 мг	14	Да	30	Варфарин 3,75 мг	37	50	да
7	Да	Жен	64	1	Да	Ривароксабан 20 мг	22	Да	35	Апиксабан 10 мг	24	44	да
8	Нет	Жен	66	2	Нет	Апиксабан 10 мг	20	Нет	20	Апиксабан 10 мг	22	25	нет
9	Нет	Муж	82	3	Нет	Апиксабан 10 мг	5	Нет	25	—	—	—	—
10	Да	Жен	73	3	Нет	Апиксабан 10 мг	90	Да	20	—	—	—	—
11	Да	Жен	61	5	Нет	Апиксабан 10 мг	6	Да	30	Апиксабан 10 мг	22	20	нет
12	Да	Муж	27	3	Нет	Варфарин 5 мг	105	Да	20	—	—	—	—
13	Нет	Жен	70	3	Нет	Варфарин 2,5 мг	350	Нет	19	—	—	—	—

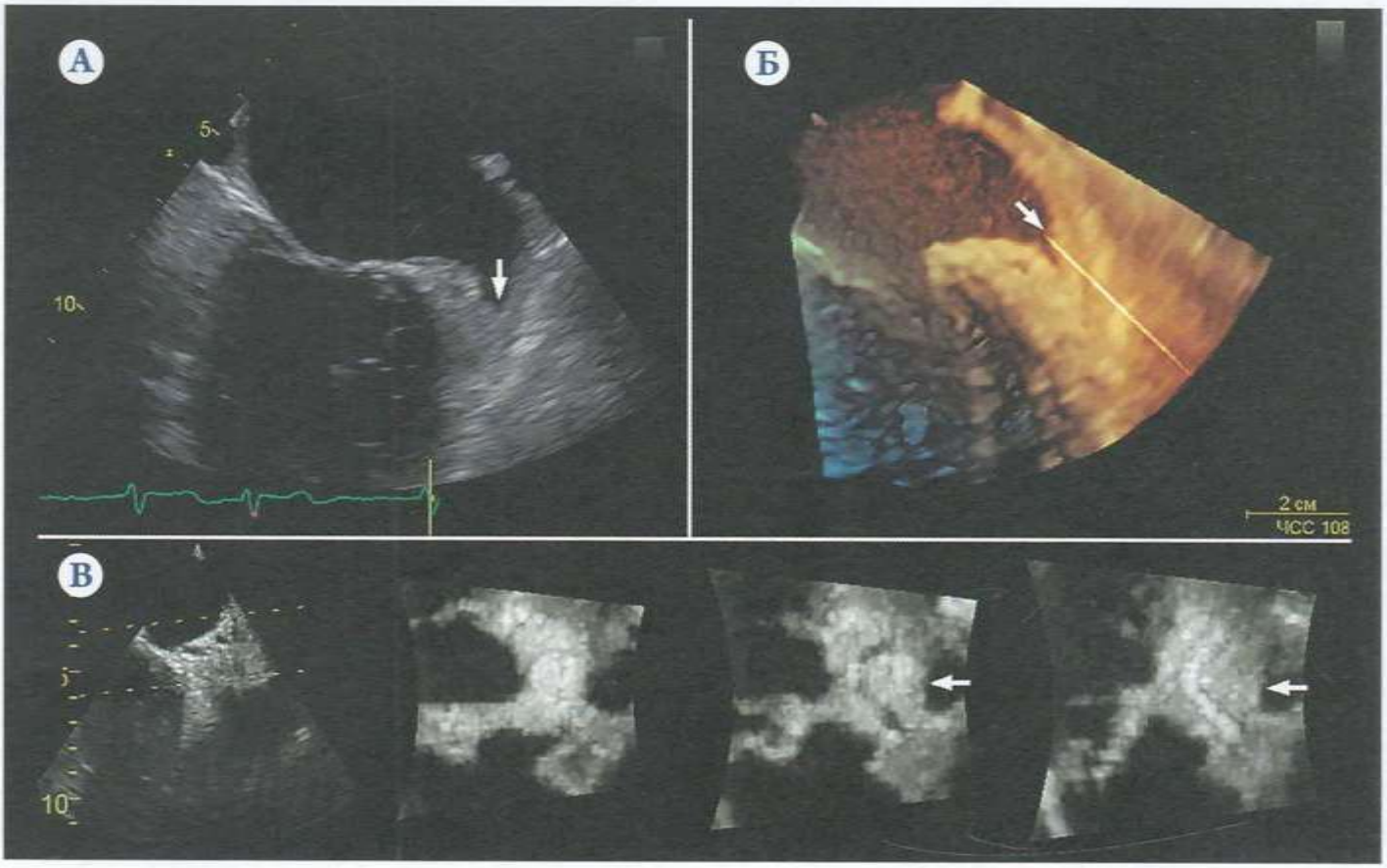
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, CHA2DS2-VASc – клиническая шкала оценки риска инсульта у больных фибрилляцией предсердий, АКТ – антикоагулянтная терапия (препарат и суточная доза в миллиграммах).

Рисунок 1. Тромб ушка левого предсердия (указан стрелкой) у пациента, не болевшего COVID-19



А – при двухмерной, Б – при трехмерной, В – при трехмерной многосрезовой чреспищеводной эхокардиографии.

Рисунок 2. Тромб ушка левого предсердия (указан стрелкой) у пациента, перенесшего COVID-19



А – при двухмерной, Б – при трехмерной, В – при трехмерной многосрезовой чреспищеводной эхокардиографии.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1790

COVID-19, была почти в 2 раза выше, чем в группе сравнения: 31,0±8,9 см/с против 18,8±4,9 см/с (p=0,010). Для сравнения укажем, что в отсутствие тромба скорость кровотока в УЛП у переболевших и не болевших COVID-19 пациентов была практически одинаковой: 33,2±10,3 и 34,0±10,6 см/с соответственно (p=0,653). Во-вторых, ультразвуковая картина тромбоза УЛП в сравниваемых группах существенно различалась. У пациентов, не болевших COVID-19, основание тромба заполняло верхушку УЛП, а свободная часть находилась в его полости, образуя острый угол с его стенками (рис. 1 А, Б). При многосрезовой трехмерной эхокардиографии видно, что свободная часть тромба не прилегает к стенкам УЛП (рис. 1, В). Такую ультразвуковую картину тромба в УЛП можно считать типичной для больных с ФП.

У пациентов, перенесших COVID-19, тромб заполнял верхушку УЛП и распространялся к основанию УЛП, плотно прилегая к его стенкам (рис. 2). Такой вариант тромбоза УЛП можно назвать пристеночным или атипичным.

Повторное исследование было выполнено 9 пациентам, у 6 из которых после выявления тромба АКТ была изменена или скорректирована. Интервал между исследованиями у пациентов, не болевших COVID-19 и перенесших это заболевание, составил 26,0 и 24,0 дня соответственно (p=1,000). Растворение тромба констатировано у 2 (50,0%) пациентов, не болевших COVID-19, и у 4 (80,0%) больных, перенесших COVID-19 (p=0,343).

Обсуждение

Из 128 включенных в настоящее исследование больных персистирующей ФП новую коронавирусную инфекцию перенесли 36 (28,1%) пациентов, в то время как в целом по региону число переболевших COVID-19 на момент написания статьи составляло почти 4,1% [1]. Судя по представленным в литературе данным, причиной столь выраженных различий могут быть как высокая заболеваемость COVID-19 среди больных ФП, так и частое развитие новых случаев аритмии на фоне этого заболевания [4].

Известно, что распространенность ФП среди взрослого населения составляет порядка 2–4% [5], а у умерших от COVID-19 пациентов ФП в анамнезе отмечалась в 24,5% случаев [6]. Можно полагать, что высокая распространенность ФП среди умерших от COVID-19 больных обусловлена тем, что развитию ФП и заболеванию тяжелыми формами COVID-19 способствуют одни и те же факторы – пожилой возраст и наличие соматической патологии [4, 7]. Отметим, что 85,9% обследованных нами больных были старше 65 лет и/или имели сопутствующие соматические заболевания. При этом у 34 (94,4%) из 36 перенесших COVID-19 больных отмечалась тяжелая или среднетяжелая форма заболевания.

По данным литературы, впервые выявленная ФП диагностируется у 3,6–6,7% больных COVID-19, а при тяжелом течении заболевания – в 10% случаев [8]. При этом коронавирусная инфекция рассматривается не как причина развития ФП, а как триггер, «запускающий» аритмию у предрасположенных к этому пациентов [8, 9]. У обследованных нами больных ФП была впервые диагностирована в 42,2% случаев, причем у перенесших COVID-19 больных такая аритмия встречалась несколько чаще, чем у не болевших COVID-19: 47,2% против 38,0% соответственно (p=0,342). Возможно, отмеченные различия отражают «вклад» COVID-19 в развитие аритмии.

К числу особенностей новой коронавирусной инфекции относятся выраженные нарушения в системе гемостаза, ведущие к развитию тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Так, тромбоз глубоких вен у больных с тяжелым течением COVID-19 выявляется в 17,3–25,0% случаев [10, 11], а тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии – в 40–81% случаев [12, 13]. Данные о частоте развития тромбоза УЛП у больных COVID-19 в литературе не представлены, но ишемический инсульт при критическом течении заболевания отмечается в 5,7% случаев [14]. Однако во всех этих случаях речь идет об остром периоде болезни, в то время как в настоящем исследовании высокая частота предсердного тромбоза выявлена у больных с персистирующей ФП, перенесших COVID-19 не менее месяца назад. Возможно ли в такой ситуации связать развитие тромбоза в УЛП с перенесенной коронавирусной инфекцией?

B.E. Fan и соавт. [15] опубликовали описание 4 случаев артериального тромбоза, развившегося у молодых (средний возраст 38,5 года) здоровых мужчин в среднем через 78 дней после бессимптомной коронавирусной инфекции. Проанализировав результаты выполненных исследований и данные литературы, авторы пришли к выводу, что причиной тромбоза могло стать стойкое нарушение функции эндотелия, вызванное его повреждением во время острой инфекции.

В исследовании О.В. Благовой и соавт. [16] РНК SARS-CoV-2 в миокарде была выявлена у 5 из 6 больных с морфологически верифицированным постковидным миокардитом (средний возраст 49,0±9,2 года), симптомы которого появились в среднем через 5,5±2,4 мес после перенесенного COVID-19. При этом максимальный срок после COVID-19, по истечении которого вирус был выявлен в миокарде больного с активным миокардитом, составил 9 мес. У 2 пациентов при эндомиокардиальной биопсии были выявлены признаки лимфоцитарного эндокардита с утолщением и склерозом эндокарда, отдельные биоптаты были полностью представлены тромботическими массами, состоящими из фибрина и эритроцитов и пронизанными нейтрофи-

лами. Еще в одном случае при биопсии выявлен пристеночный тромбоз без эндокардита.

Представленные наблюдения свидетельствуют, что новая коронавирусная инфекция может стать причиной тромбоза не только в острую фазу болезни, но и по прошествии достаточно большого времени после инфицирования. Кроме того, ведущую роль в развитии тромбоза у перенесших на фоне COVID-19 больных может играть повреждение эндотелия или эндокарда. Об этом свидетельствуют и результаты настоящего исследования, полученные при ЧПЭхоКГ.

При ФП главной причиной образования тромба в УЛП служит снижение скорости изгнания крови из него, связанное с выпадением систолической функции миокарда предсердий. Так, по данным A. Cresti и соавт. [17], у больных с ФП скорость кровотока в УЛП составляет в среднем 38±17 см/с в отсутствие в нем тромба и 23±13 см/с при его наличии ($p<0,001$). По данным Н.Ю. Хорьковой и соавт. [18], аналогичные значения составляют 42,5±5,3 и 26,4±7,5 см/с соответственно ($p<0,001$). В настоящем исследовании у пациентов, не болевших COVID-19, скорость кровотока в УЛП в отсутствие и при наличии в нем тромба составляла 34,2±10,6 и 18,8±4,9 см/с соответственно ($p<0,001$). Таким образом, во всех 3 случаях скорость кровотока в УЛП при наличии в нем тромба была в среднем на 15 см/с ниже, чем в его отсутствие. Однако у больных с ФП, перенесших COVID-19, скорость кровотока в УЛП в отсутствие и при наличии в нем тромба практически не различалась (33,2±10,3 и 31,0±8,9 см/с соответственно; $p=0,573$), что не позволяет у больных данной категории считать низкую скорость кровотока в УЛП главной причиной образования в нем тромба.

Второй особенностью тромбов УЛП у перенесших COVID-19 пациентов служит их пристеночное расположение (см. рис. 2), характерное для тромбоза, вызванного повреждением сосудистой стенки или эндокарда [19, 20]. Отметим, что по данным О.В. Благовой и соавт. [16], тромбоз, выявленный у больных с постковидным миокардитом, также носил пристеночный характер. Пристеночный тромбоз аорты отмечался и у двух пациентов, перенесших COVID-19, описанных B.E. Fan и соавт. [15].

Таким образом, сопоставление данных литературы и результатов настоящего исследования позволяет предположить, что у перенесших COVID-19 больных с ФП причиной тромбоза УЛП может быть персистенция вируса SARS-CoV-2 в миокарде и/или эндокарде УЛП. Возможно, именно с этим связана высокая частота развития тромбоза УЛП у перенесших COVID-19 больных ФП. Тем не менее нельзя исключить возможность влияния на частоту тромбоза в сравниваемых группах иных факторов, влияющих на вероятность тромбообразования в предсердиях. Так, у обследованных больных с ФП, перенесших COVID-19, чаще встречались ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и сахарный диабет, в среднем была больше продолжительность последнего эпизода аритмии, реже отмечалось трепетание предсердий, при котором скорость кровотока в УЛП выше, а его тромбоз развивается реже, чем при ФП [17]. Однако указанными факторами невозможно объяснить эхокардиографические особенности тромбоза УЛП, выявленные в настоящем исследовании у перенесших COVID-19 больных с персистирующей ФП.

Учитывая эпидемиологическую ситуацию, можно ожидать увеличения числа больных с ФП, перенесших новую коронавирусную инфекцию, что делает актуальным дальнейшее изучение частоты и причин развития тромбоза УЛП у больных данной категории.

Ограничения исследования

Небольшое число наблюдений тромбоза УЛП у перенесших COVID-19 больных с персистирующей ФП не позволяет экстраполировать полученные результаты на всю популяцию таких больных. Необходимо подтверждение (опровержение) результатов настоящей работы результатами других независимых исследований.

Заключение

У больных с персистирующей фибрилляцией предсердий, перенесших новую коронавирусную инфекцию, тромбоз ушка левого предсердия выявляется чаще, чем у пациентов, не болевших COVID-19, характеризуется пристеночным расположением и не сопровождается снижением скорости кровотока в ушке левого предсердия.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.08.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (07.05.2021). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf]
2. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 10 June 2020. Av. at: https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1790

3. 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
4. Napalkov D.A., Sokolova A.A., Skripka A.I. Features of the management of patients with atrial fibrillation during the covid-19 pandemic: current questions and possible answers. Consilium Medicum. 2021;23(1):32–4. [Russian: Напалков Д.А., Соколова А.А., Скрипка А.И. Особенности ведения пациентов с фибрилляцией предсердий во время пандемии COVID-19: актуальные вопросы и возможные ответы. Consilium Medicum. 2021;23(1):32-4]. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200669
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020;323(18):1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
7. 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
8. Gawalko M, Kaplon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. IJC Heart & Vasculature. 2020;30:100631. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100631
9. Sala S, Peretto G, De Luca G, Farina N, Campochiaro C, Tresoldi M et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2020;43(8):891–3. DOI: 10.1111/pace.13987
10. Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. 2020. Av. at: https://www.researchsquare.com/article/rs-18340/v1.
11. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(6):1421–4. DOI: 10.1111/jth.14830
12. Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y et al. Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2020;26:1076029620936772. DOI: 10.1177/1076029620936772
13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research. 2020;191:145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
14. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;382(17):e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
15. Fan BE, Umapathi T, Chua K, Chia YW, Wong SW, Tan GWL et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2021;51(4):971–7. DOI: 10.1007/s11239-020-02332-z
16. Blagova O.V., Kogan E.A., Lutokhina Yu.A., Kukleva A.D., Ainetdinova D.H., Novosadov V.M. et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. Kardiologiia. 2021;61(6):11–27. [Russian: Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. Кардиология. 2021;61(6):11-27]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659
17. Cresti A, García-Fernández MA, De Sensi F, Miracapillo G, Picchi A, Scalese M et al. Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: a 17-year transoesophageal echocardiographic study. Europace. 2016;18(3):450–6. DOI: 10.1093/europace/euv128
18. Khorkova N.Yu., Gizatulina T.P., Belokurova A.V., Gorbatenko E.A., Krinochkin D.V. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. Jounal of arrhythmology. 2020;27(2):26–32. [Russian: Хорькова Н.Ю., Гизатулина Т.П., Белокурова А.В., Горбатенко Е.А., Криночкин Д.В. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. Вестник Аритмологии. 2020;27(2):26-32]. DOI: 10.35336/VA-2020-2-26-32
19. Levi M, Thachil J. Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: Disseminated Intravascular Coagulation and Thrombotic Microangiopathy—Either, Neither, or Both. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2020;46(07):781–4. DOI: 10.1055/s-0040-1712156
20. Oh JK, Park J-H, Lee J-H, Kim J, Seong I-W. Shape and Mobility of a Left Ventricular Thrombus Are Predictors of Thrombus Resolution. Korean Circulation Journal. 2019;49(9):829–37. DOI: 10.4070/kcj.2018.0346

Бочаров А. В.[1,2], Попов Л. В.[3], Лагкуев М. Д.[2]

[1] ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Королева Е. И.», Кострома, Россия

[2] ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава РСО–Алания, Владикавказ, Россия

[3] ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Частота возникновения инфаркта предсердий у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца

Цель	Оценка частоты возникновения инфаркта предсердий (ИП) на основе ретроспективного анализа 287 историй болезни пациентов с суправентрикулярным нарушением ритма сердца и положительным качественным тестом на тропонин I после купирования аритмии фармакологическим методом; определение целевой локализации поражений и диагностических признаков, возникающих при остром ишемическом повреждении предсердий, при выполнении селективной коронарографии (КГ).
Материал и методы	Проведен ретроспективный анализ 287 историй болезни пациентов, поступивших в кардиологические отделения с пароксизмом фибрилляции предсердий с узкими комплексами QRS на электрокардиограмме (ЭКГ) в период с 2018 по 2020 г. На догоспитальном этапе пациентам вводили внутривенно верапамил без эффекта. Всем пациентам в стационаре медикаментозно был успешно восстановлен синусовый ритм, после чего выполнялись ЭКГ, повторное качественное определение тропонина I, эхокардиография и КГ.
Результаты	В исследуемой группе (n=287) у 77 (27%) пациентов имелись признаки ИП, из них у 27 (9,5%) – подтвержденный, а у 50 (17,5%) – вероятный ИП. Наличие острого ишемического повреждения предсердий считали абсолютно подтвержденным при наличии у пациента совокупности изменений на ЭКГ, положительных маркеров повреждения миокарда и замедления кровотока в левопредсердной ветви артерии синусного узла при КГ; при наличии только электрокардиографических и биохимических критериев считали острый ИП вероятным. По данным селективной КГ, отсутствовали поражения коронарного русла, при которых требуется интервенционное вмешательство, не визуализировались признаки тромбоза вышеназванной артерии, однако отмечалось замедление скорости кровотока до уровня TIMI II в 9,5% случаев, другие предсердные ветви имели крайне малый диаметр.
Заключение	У пациентов с суправентрикулярными аритмиями, характерной клинической картиной, повышением уровня ферментов повреждения миокарда следует исключить инфаркт предсердий.
Ключевые слова	Инфаркт предсердий; нарушение ритма сердца; коронарография; критерии иагностики инфаркта предсердий
Для цитирования	Bocharov A.V., Popov L.V., Lagkuev M.D. The frequency of atrial infarction in patients with supraventricular arrhythmias. Kardiologiia. 2022;62(3):28–31. [Russian: Бочаров А.В., Попов Л.В., Лагкуев М.Д. Частота возникновения инфаркта предсердий у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца. Кардиология. 2022;62(3):28–31]
Автор для переписки	Бочаров Александр Владимирович. E-mail: bocharovav@mail.ru

Введение

Атеросклеротическое поражение сосудов – главная причина возникновения таких грозных заболеваний сердечно-сосудистой системы, как острый инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения, критическая ишемия артерий нижних конечностей. Острый ИМ – это доминирующий фактор танатогенеза среди заболеваний сердца [1, 2].

В настоящее время Четвертое универсальное определение ИМ, а также рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома, реваскуляризации миокарда по умолчанию подразумевают исключительно повреждение миокарда желудочков [3]. Практически отсутствуют работы, посвященные острому ишемическому повреждению предсердий [4–6].

В клинической практике врачи нередко пропускают ишемические изменения предсердий, так как при анализе электрокардиограммы (ЭКГ) обращают внимание на конфигурацию комплекса QRS и сегмента ST. Это также связано с отсутствием критериев инфаркта предсердий (ИП) и нечеткостью клинической картины.

К сожалению, частота возникновения ИП в популяции неизвестна, однако, по немногочисленным данным литературы, основанным на данных аутопсии, ИП встречается у пациентов с инфарктом желудочков с частотой от 0,17 до 42% [6]. В литературе имеются единичные описания клинических случаев изолированного ИП [7].

Так как стенка предсердий кратно тоньше стенки желудочков, то в абсолютном большинстве случаев встречается трансмуральный ИП. Ввиду различия в кровоснаб-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1648

жении миокарда левого и правого предсердий последнее повреждается чаще [7].

Наиболее частыми причинами ишемического повреждения миокарда предсердий являются атеросклеротическое поражение артерий коронарного русла, обширный ИМ желудочков с вовлечением предсердий, хроническое «легочное сердце», выраженная легочная гипертензия, атаксия Фридрейха и др. [4].

Клиническими проявлениями ИП служат следующие симптомы в отдельности или в совокупности: нарушения ритма сердца, тромбоэмболические осложнения, повышение функционального класса сердечной недостаточности вследствие дилатации полостей предсердий и потери сократительной деятельности предсердий, разрыв предсердий [4].

Нарушения ритма сердца при ИП наблюдаются примерно в 70% случаев, наиболее часто возникают суправентрикулярные аритмии, однако могут возникать и другие виды нарушений ритма, такие как предсердная экстрасистолия, синусовая тахи- или брадикардия, фибрилляция предсердий (ФП) или трепетание предсердий [6, 8].

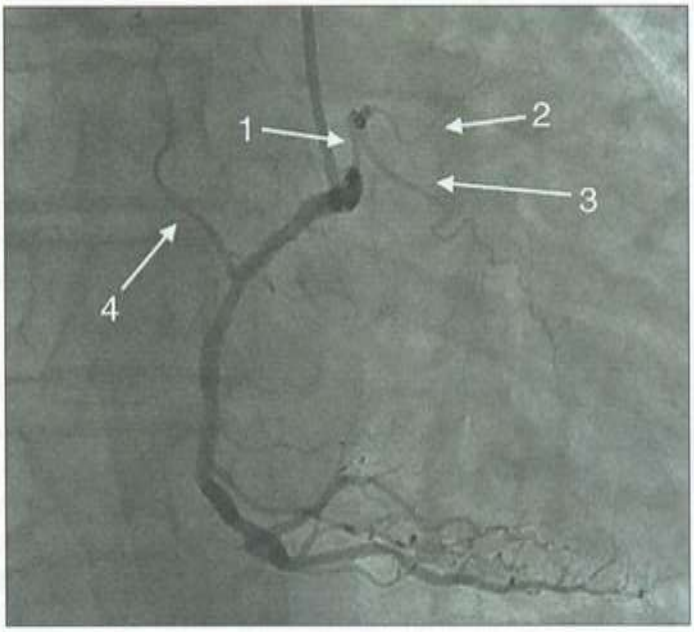
Основным методом инструментальной диагностики ишемического повреждения предсердий является ЭКГ. Электрическую активность предсердий на ЭКГ отражают зубец Р и сегмент PQ [6, 8, 9]. Применяются следующие электрокардиографические диагностические критерии ИП [8, 10]: подъем сегмента PQ >0,5 мм в I стандартном отведении с реципрокной депрессией сегмента PQ во II, III стандартных отведениях; подъем сегмента PQ >0,5 мм в отведениях V_5, V_6 с реципрокным снижением сегмента PQ в отведениях V_1 V_2; снижение сегмента PQ >1,2 мм в I, II, III стандартных отведениях и любая суправентрикулярная аритмия; снижение сегмента PQ >1,2 мм в отведениях II, III и aVF; подъем сегмента PQ >0,5 мм в отведениях aVR и V_1; длительность сегмента PQ более 200 мс.

Следует отметить, что при интерпретации ЭКГ в качестве изолинии принимается сегмент TP.

Анатомически кровоснабжение предсердий осуществляется из предсердных ветвей, отходящих от правой и левой коронарных артерий (КА). Самой крупной ветвью является левопредсердная ветвь, отходящая от ветви синусного узла. Наиболее часто эта ветвь начинается от правой КА рядом с устьем конусной ветви правой КА, однако практически в трети случаев может отходить от огибающей ветви левой КА [11–13].

При выполнении селективной коронарографии (КГ) требуется «тугое» контрастирование КА, так как выполнение селективной катетеризации и контрастирования синусной ветви и, соответственно, левопредсердной ветви, несет большой риск возникновения фибрилляции желудочков (рис. 1).

Рисунок 1. Селективная коронарограмма правой коронарной артерии



1, 2 – ветвь синусного узла; **3** – левопредсердная ветвь; **4** – конусная ветвь.

Материалы и методы

Для оценки частоты возникновения ИП проведен ретроспективный анализ 287 историй болезни пациентов, поступивших в кардиологические отделения ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева» по направлению скорой медицинской помощи с диагнозом: пароксизм ФП с узкими комплексами QRS в период с 2018 по 2020 г. На догоспитальном этапе пациентам вводился внутривенно верапамил без эффекта.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 65 лет, медикаментозно восстановленный синусовый ритм после пароксизма ФП, положительные качественные тесты на тропонин I, отсутствие гемодинамически значимого поражения коронарного русла по данным КГ. Критерии исключения: фракция выброса левого желудочка менее 30%, хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания, заболевания системы крови, а также другие заболевания, уменьшающие выживаемость пациентов.

Данное ретроспективное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

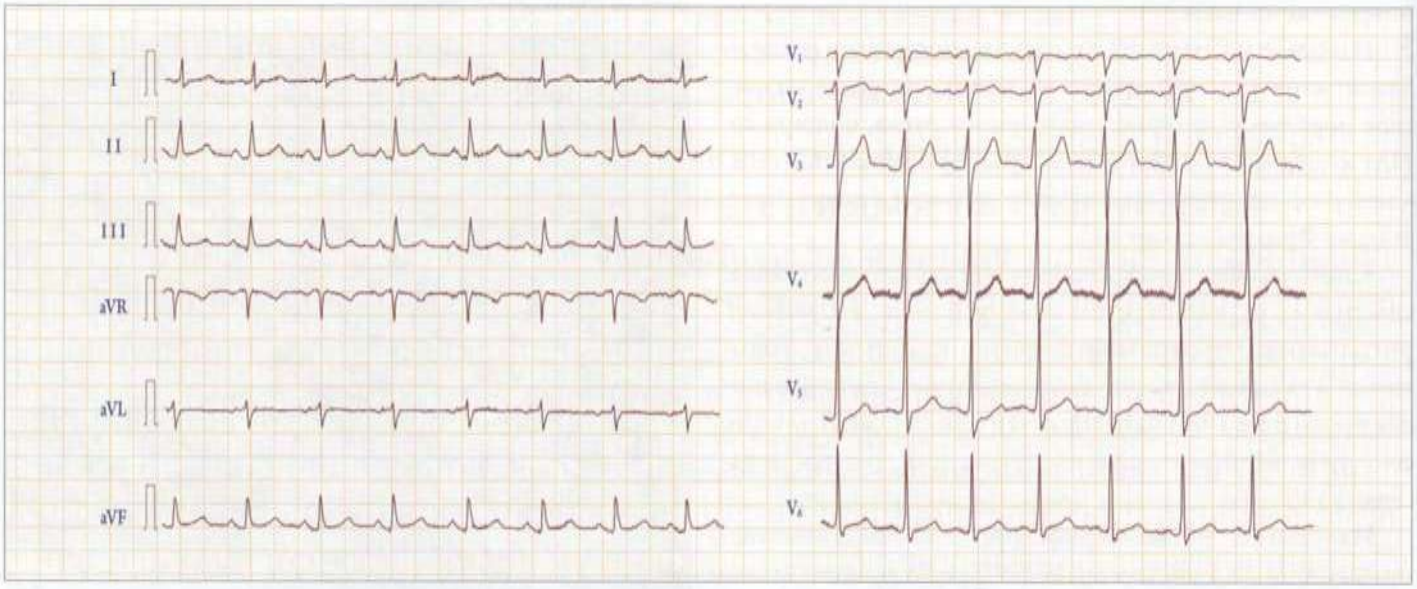
Все пациенты при поступлении жаловались на чувство нехватки воздуха, перебои в работе сердца, дискомфорт в области сердца, возникшие в течение последних 12 ч.

При поступлении выполняли стандартное обследование: ЭКГ (рис. 2), клинический и биохимический анализы крови, качественное определение тропонина I.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам в отделении медикаментозно был успешно восстановлен синусовый ритм, после чего вы-

Рисунок 2. Электрокардиограмма пациента с инфарктом предсердий (скорость 25 мм/с, 10 мм/мВ)



Диагностически значимое снижение сегмента PQ в отведениях II, III, aVF.
Диагностически значимый подъем сегмента PT в отведениях aVR и V1.

полняли электрокардиографию, повторное определение качественного тропонина I, эхокардиографию и КГ. Показаниями к выполнению КГ служили положительные маркеры повреждения миокарда, наличие ишемических изменений ЭКГ в зоне предсердий.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica версии 13.3 (TIBCO SoftwareInc., 2017, http://statistica.io). Результаты представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа и процента в группе – n (%).

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов (n=287)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	192 (67)
Возраст, годы	57,2 [52; 61]
Индекс массы тела, кг/м²	27,6 [24; 36]
Табакокурение, n (%)	174 (61)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	14 (5)
Артериальная гипертензия, n (%)	264 (92)
Хронический бронхит, n (%)	34 (12)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	6 (2)
Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (4)
Сахарный диабет, n (%)	10 (3,5)
Постоянный прием антигипертензивной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики), n-(%)	130 (45)
Документированные нарушения ритма сердца в анамнезе, n (%)	66 (23)
Хроническая ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	234 (82)
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону после восстановления ритма, %	46 [42; 48]

Результаты

У всех больных показатели клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи не выходили за границы референсных интервалов нормы, были положительные результаты тестов на определение качественного тропонина I, отсутствовали новые зоны нарушенной сократимости миокарда левого желудочка.

По данным селективной КГ, отсутствовали поражения коронарного русла, требующие интервенционного вмешательства, не визуализировались признаки тромбоза КА, однако отмечалось замедление скорости кровотока до уровня TIMI II у многих пациентов (табл. 2), другие предсердные ветви имели крайне малый диаметр.

Таблица 2. Частота острого ишемического повреждения предсердий в исследуемой группе (n=287)

Показатель	Значение
Наличие электрокардиографических критериев инфаркта предсердий, n (%)	77 (27)
Наличие биохимических маркеров повреждения миокарда после восстановления ритма, n (%)	287 (100)
Замедление кровотока до уровня TIMI II в левопредсердной ветви артерии синусового узла по данным коронарографии, n (%)	38 (13)
Инфаркт предсердий, n (%):	77 (27)
• подтвержденный	27 (9,5)
• вероятный	50 (17,5)

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1648

Наличие острого ишемического повреждения предсердий считали подтвержденным при наличии у пациента совокупности изменений на ЭКГ согласно приведенным ранее критериям, положительных маркеров повреждения миокарда и замедления кровотока в левопредсердной ветви артерии синусного узла при КГ; при наличии только электрокардиографических и биохимических критериев считали острый ИП вероятным (см. табл. 2).

Таким образом, в исследуемой группе (n=287) у 77 (27%) пациентов имелись признаки ИП, из них у 27 (9,5%) – подтвержденный, а у 50 (17,5%) – вероятный ИП.

Обсуждение

ИП является практически неизученной патологией в современной кардиологии. Имеется крайне мало работ, посвященных данной проблеме. В частности, нет данных о частоте возникновения острого ишемического повреждения предсердий в популяции, а имеющиеся данные о частоте выявления ИП у больных с ИМ левого желудочка имеют гигантский разброс – от 0,17 до 42% [6]. Изменения на ЭКГ, характерные для данной патологии, несмотря на имеющиеся критерии [8, 10], нередко не интерпретируются кардиологами. Трансторакальное ультразвуковое исследование сердца практически неинформативно при остром ишемическом повреждении предсердий, хотя имеются характерные особенности ультразвуковой картины при чреспищеводной эхокардиографии [14]. В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных кровоснабжению предсердий и его изменениям при их инфаркте. На основе анализа данных селективной КГ у пациентов с электрокардиографическими признаками ИП и биохимическими признаками повреждения миокарда мы пришли к выводу, что ведущим критерием ангиографической диагностики данной патологии служит только замедление скорости кровотока в левопредсердной ветви артерии синусного узла, однако специфичность и чувствительность данного признака требуют дальнейшего уточнения.

Обращает внимание достаточно высокая частота выявления вероятного или подтвержденного острого ишемического повреждения предсердий (17,5 и 9,5% соответственно; суммарно в выборке составляет 27%) у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца и положительным тестом на наличие маркеров повреждения миокарда (тропонин I). Данная проблема требует дальнейшего изучения.

Заключение

У пациентов с суправентрикулярными аритмиями, характерной клинической картиной, повышением уровня ферментов повреждения миокарда следует исключить инфаркт предсердий.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 06.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 2010;362(23):2155–65. DOI: 10.1056/NEJMoa0908610
2. Chang M, Lee CW, Ahn J-M, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y et al. Predictors of long-term outcomes after bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for left main or multivessel coronary artery disease. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2017;90(2):177–85. DOI: 10.1002/ccd.26927
3. 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
4. Gardin JM, Singer DH. Atrial infarction. Importance, diagnosis, and localization. Archives of Internal Medicine. 1981;141(10):1345–8. DOI: 10.1001/archinte.141.10.1345
5. Lazar EJ, Goldberger J, Peled H, Sherman M, Frishman WH. Atrial infarction: Diagnosis and management. American Heart Journal. 1988;116(4):1058–63. DOI: 10.1016/0002-8703(88)90160-3
6. Lu MLR, De Venecia T, Patnaik S, Figueredo VM. Atrial myocardial infarction: A tale of the forgotten chamber. International Journal of Cardiology. 2016;202:904–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.070
7. Cunningham KS, Chan KL, Veinot JP. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature. Cardiovascular Pathology. 2008;17(3):183–5. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.05.002
8. Liu CK, Greenspan G, Piccirillo RT. Atrial Infarction of the Heart. Circulation. 1961;23(3):331–8. DOI: 10.1161/01.CIR.23.3.331
9. van Diepen S, Siha H, Fu Y, Westerhout CM, Lopes RD, Granger CB et al. Do baseline atrial electrocardiographic and infarction patterns predict new-onset atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial. Journal of Electrocardiology. 2010;43(4):351–8. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2010.04.001
10. Sivertssen E, Hoel B, Bay G, Jörgensen L. Electrocardiographic atrial complex and acute atrial myocardial infarction. The American Journal of Cardiology. 1973;31(4):450–6. DOI: 10.1016/0002-9149(73)90293-2
11. Anderson RH, Becker AE, Allwork SP, Meun WP, Verhoeven RE. Cardiac anatomy: an integrated text and colour atlas. -London: Edinburgh; New York: Gower Medical Pub.; Churchill Livingston;1980. - 248 p. ISBN 978-0-906923-00-9
12. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. (Gensini GG. Coronary arteriography. P.374-400). Braunwald E, editor -Philadelphia: Saunders;1984. - 1844 p. ISBN 978-0-7216-1938-5
13. Kyriakidis MK, Kourouklis CB, Papaioannou JT, Christakos SG, Spanos GP, Avgoustakis DG. Sinus node coronary arteries studied with angiography. The American Journal of Cardiology. 1983;51(5):749–50. DOI: 10.1016/S0002-9149(83)80126-X
14. Vargas-Barrón J, López-Meneses M, Roldán F-J, Romero-Cardenas Án, Keirns C, Espinola-Zavaleta N et al. The impact of right atrial ischemia on inferior myocardial infarction with extension to right ventricle: Transesophageal echocardiographic examination. Clinical Cardiology. 2002;25(4):181–6. DOI: 10.1002/clc.4960250409

Комментарии редколлегии к статье «Частота возникновения инфаркта предсердий у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца»

(авторы: Бочаров А. В., Попов Л. В. DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1648)

Инфаркт миокарда предсердий (ИМП) является весьма редкой патологией. Причиной возникновения ИМП может быть окклюзия снабжающей артерии (атеросклероз, тромб). Другой причиной ИМП может являться закрытие устья предсердной ветви установленным в проксимальный отдел правой коронарной или огибающей артерии стентом [1].

Публикация комментируемой работы имеет целью привлечения внимания читателей и авторов к исследованиям функции левого предсердия (ЛП), а также вопросам диагностики его патологии. Цель статьи оценить частоту возникновения ИМП у пациентов с суправентрикулярным нарушением ритма после купирования аритмии верапамилом. Диагноз ИМП устанавливали на основании ЭКГ-критериев, положительной реакции на тропонины и данных селективной коронарографии.

С нашей точки зрения в статье имеется несколько противоречивых положений и несоответствий.

1. Инфаркт миокарда (ИМ) диагностировался на основании положительной качественной реакции на кардиальные тропонины. Сегодня этот подход не рекомендован к использованию в диагностике ИМ. Малая толщина стенки предсердий при ее некрозе не приводит к существенному увеличению уровня кардиальных тропонинов. Кроме того, положительная реакция на кардиальные тропонины требует исключения ряда других заболеваний, в том числе миокардита.
2. Нет описания клинических проявлений острой предсердной недостаточности.
3. В качестве диагностического критерия ИМП авторами взято замедление кровотока в левопредсердной ветви артерии синусового узла. Следует напомнить, что замедление кровотока не является диагностическим критерием ИМ в целом.
4. Известно, что парентеральное введение верапамила может вызвать замедление кровотока в коронарных артериях из-за их расширения (вазодилатирующий эффект блокаторов кальциевых каналов).
5. По данным селективной коронарографии отсутствовали поражения коронарного русла, в то же время авторы указывают на наличие ИБС у 82% пациентов.
6. Наличие ИМП обычно приводит к нарушению функции предсердий с последующей дилатацией [2]. В статье об этом ничего не говорится.
7. Непонятна патофизиология последовательности событий: в данном исследовании синусовый ритм восстанавливался, затем возникал ИМП. В реальности происходит другая последовательность событий: сначала возникает ИМП, затем из-за некроза стенки предсердий происходит нарушение образования и проведения электрического импульса с последующим развитием фибрилляции предсердий (ФП).
8. Не представлена частота сочетания ИМП с инфарктами других локализаций. В большинстве случаев предсердия вовлекаются в процесс при ИМ больших размеров (чаще нижней стенки левого желудочка – ЛЖ).
9. Методом верификации нарушения функции предсердий и наличия ИМП является магнитно-резонансная томография сердца [2], которая у пациентов не применялась.

Учитывая представленные авторами данные, можно предположить, что после устранения наджелудочковой аритмии и восстановления синусового ритма у пациентов возникала гибернация ткани предсердий (?), сочетавшаяся с замедлением кровотока в ветви артерии синусового узла вследствие применения верапамила.

С нашей точки зрения вовлечение предсердий в инфарктный процесс следует доказывать (или опровергать) при наличии ИМ больших размеров с возникновением дилатации предсердий с нарушением функций и/или внезапно возникшей ФП. Не следует тратить силы, средства и время на выявление изолированного ИМП при отсутствии каких-либо объективных оснований.

Тем не менее, редколлегия приняла решение опубликовать эту работу, чтобы привлечь внимание к исследованиям ЛП, его функции, роли в наполнении ЛЖ, диагностическим и прогностическим возможностям, всему что получило в последнее время определение «кардиомиопатия левого предсердия». Необходимо формирование современных диагностических подходов с использованием МРТ сердца с контрастированием, «stress-strain» ЭхоКГ и других методов. Мы ожидаем новых исследований поражения ЛП не только при его ишемии, но и при нарушениях ритма сердца, кардиотоксическом эффекте химиотерапии и, конечно, при миокардитах и кардиомиопатиях, включая случаи COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Álvarez-García J, Vives-Borrás M, Gomis P, Ordoñez-Llanos J, Ferrero-Gregori A, Serra-Peñaranda A, Cinca J. Electrophysiological Effects of Selective Atrial Coronary Artery Occlusion in Humans. Circulation. 2016;133:2235–2242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021700.
2. Stewart W. Atrial Myocardial Infarction. JACC 2017;70: 2890–2892.

«КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2022»

Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция и 62-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем Вас принять участие в работе ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2022» и 62-й сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Конференция состоится 7–9 июня 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А).

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19. В работе Конференции примут участие ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран. Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов. Часть мероприятий Конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Фундаментальные аспекты кардиологии
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организационные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний
- Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертония
- Легочная артериальная гипертензия
- Дислипидемия
- Острые коронарные синдромы
- Атеротромбоз
- Кардиореанимация
- Кардиохирургия: открытая, гибридная, микрохирургия
- Интервенционные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Визуализация в кардиологии
- Хронические коронарные синдромы
- Фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца
- Сердечная недостаточность
- Проблема приверженности кардиологических пациентов к лечению
- Ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Профилактика мозговых инсультов
- Вопросы коморбидности заболеваний: лечить пациента, а не болезнь
- Кардиоонкология
- Психическая дезадаптация у кардиологических больных
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения
- Кардиореабилитация
- Медико-социальная реабилитация кардиологических больных
- Социальные сети и сердечно-сосудистая патология
- Телемедицинские технологии в кардиологии
- Социально-экономические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа Конференции будет размещена на сайтах www.cardioweb.ru, www.cardioprevent.ru и www.scardio.ru

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ

Регистрация участников Конференции осуществляется бесплатно. Электронная регистрация будет проводиться до 3 июня 2022 г. по адресу: **www.www.cardioweb.ru/conference.** Позже этой даты зарегистрироваться можно на стойках регистрации в дни работы Конференции. Участникам Конференции будут вручены именные бейджи, для чего необходимо пройти электронную регистрацию для их заблаговременного изготовления. Все зарегистрированные участники получат материалы Конференции.

Заместители председателя научно-организационного комитета Конференции:
Погосова Нана Вачиковна, e-mail: nanapogosova@gmail.com, Палеев Филипп Николаевич, e-mail: filipp@paleev.ru
Ответственный секретарь Конференции: Аушева Аза Камбулатовна, e-mail: azaausheva3011@gmail.com; тел.: +7 (495) 414-61-18.
Адрес Оргкомитета: ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А. E-mail: conference@cardio.ru

Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Студнева И.М., Просвирнин А.В., Капелько В.И.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Нормализация насосной функции диабетического сердца при снижении функциональной нагрузки

Цель	Изучение гемодинамики левого желудочка (ЛЖ) при уменьшении притока к сердцу, а также измерение содержания энергетических метаболитов в миокарде диабетических крыс.
Материал и методы	Диабетическая кардиомиопатия характеризуется сниженной сократительной функцией сердца и переходом энергетического метаболизма в кардиомиоцитах исключительно на жирные кислоты в качестве источника энергии. Это снижает эффективность использования энергии и повышает уязвимость сердца к гипоксии. Данная работа была выполнена на крысах с сахарным диабетом 1-го типа, создаваемым введением стрептозотоцина (60 мг/кг). Насосную функцию ЛЖ изучали при помощи катетера, позволяющего одновременно измерять давление и объем ЛЖ в каждом кардиоцикле.
Результаты	Уровень глюкозы в крови поднимался примерно в 6 раз через 2 нед. Установлено наличие сердечной недостаточности со снижением фракции выброса на 27%, минутного объема на 39% и ударной работы на 41%. Основу систолической дисфункции составляла сниженная более чем в 2 раза максимальная скорость выброса из ЛЖ. При этом развиваемое давление в ЛЖ и индекс сократимости были в пределах нормы, а фактором, затруднившим выброс, послужила повышенная в 1,5 раза ригидность артериального русла. В миокарде диабетических крыс установлено снижение суммы аденинуклеотидов на 21% и содержания АТФ на 29%, а также образование фосфокреатина. Содержание лактата в диабетическом миокарде было повышено почти в 3 раза, что свидетельствует о мобилизации анаэробного гликолиза. При сниженной преднагрузке, равном диастолическом объеме (0,3 мл) и равном артериальном давлении (60 мм рт. ст.) насосная функция диабетических сердец не отличалась от контроля.
Заключение	При сахарном диабете 1-го типа снижение функциональной нагрузки и потребления кислорода нормализует насосную функцию миокарда с нарушенным энергетическим метаболизмом.

Ключевые слова	Сахарный диабет; сердце; сократимость; давление–объем; приток; энергетический метаболизм
Для цитирования	Lakomkin V.L., Abramov A.A., Lukoshkova E.V., Studneva I.M., Prosvirnin A.V., Kapelko V.I. Normalisation of diabetic heart pump function at decreased functional load. Kardiologiia. 2022;62(3):34–39. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Студнева И.М., Просвирнин А.В., Капелько В.И. Нормализация насосной функции диабетического сердца при снижении функциональной нагрузки. Кардиология. 2022;62(3):34–39]

Автор для переписки Лакомкин Владимир Леонидович. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Сахарный диабет 1-го типа, обусловленный повреждением поджелудочной железы, может быть вызван в эксперименте аллоксаном или стрептозотоцином; последняя модель более распространена вследствие нежелательного токсического действия аллоксана на почки и печень [1, 2]. Быстро развивающаяся гипергликемия оказывает негативное влияние на сосуды и изменяет энергетический метаболизм в миокарде с переключением на исключительное использование жирных кислот в качестве источника энергии [3]. Однако это снижает эффективность использования энергии [4] и делает миокард более чувствительным к гипоксии. Снижение кислородного запроса при уменьшении функциональной нагрузки может улучшить энергоснабжение миофибрилл. Диабетическая кардиомиопатия характеризуется снижением частоты сердечных сокращений, артериального давления (АД), максимального давления в левом желудочке (ЛЖ) и скорости его развития, а также замедлением расслабления [5, 6]. Недавно показано, что расслабление миокарда может быть ускорено при уменьшении притока к сердцу [7]. Это сопровождалось снижением диастолического давления в ЛЖ и улучшением его наполнения. В связи с этим мы решили применить данный прием в попытке улучшить сократимость миокарда у диабетических животных.

Цель исследования

Изучение гемодинамики ЛЖ при уменьшении притока к сердцу, а также измерение содержания энергетических метаболитов в миокарде диабетических крыс.

Методика

В работе использованы 40 крыс-самцов стока Wistar массой 306–388 г. Исследование выполнено в соответствии с директивой 2010/63/eu Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных це-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1761

лях. Животные были разделены на группы: одной группе (n=10) вводили стрептозотоцин (СТР, внутрибрюшинно 60 мг/кг) в цитратном буфере (pH 4,5), другой (n=10) – 0,5 мл цитратного буфера. В отдельных сериях, предназначенных для биохимических исследований (по 10 крыс в группе СТР и контроле), сердца крыс были мгновенно заморожены in situ в жидком азоте. Измерение энергетических метаболитов было выполнено через 2 нед после инъекции стрептозотоцина одновременно с началом острых опытов [8].

Сократительная функция сердца была измерена посредством катетеризации ЛЖ через правую сонную артерию под золетиловым наркозом при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018 и усилителя-преобразователя ADV500 («Transonic», Канада). Измерение сигналов в исходном состоянии осуществляли по фрагменту записи с многократной (от 100 до 400 раз) записью параметров, на основании которых программа LabChart 8.1 («ADInstruments», Австралия) автоматически вычисляла средние величины параметров, характеризующих функцию сердца. АД в данных опытах не измеряли, но о его изменениях можно было судить по величине P (dP/dt max) – давления в ЛЖ в момент максимума скорости его развития, который практически совпадает с моментом открытия аортального клапана. Помимо рассчитываемых программой показателей был рассчитан индекс сократимости – частное от деления максимальной скорости развития давления на P (dP/dt max). Приток к правому желудочку ограничивали посредством кратковременного (2–3 с) сужения нижней полой вены. Для этого делали надрез длиной 2,5 см от конца мечевидного отростка по белой линии и под нижнюю полую вену заводили лигатуру между печенью и диафрагмой так, чтобы ее концы выходили наружу и были свободно доступны. Пережатие вены позволяло получать ряд сердечных циклов с постепенным снижением наполнения ЛЖ. Измерение площади, охватываемой кривой давление–объем ЛЖ, отражало расход энергии в ЛЖ в каждом кардиоцикле и, соответственно, величину поглощения им кислорода.

Концентрацию глюкозы в крови хвостовой вены измеряли натощак глюкометром OneTouch Select Plus Flex. Концентрация глюкозы в исходном состоянии составляла 5,1–5,5 ммоль/л, и у контрольных животных она оставалась неизменной через 1–2 нед. В группе СТР увеличивалась до 27±0,8 ммоль/л через неделю и до 31,2±1,5 ммоль/л через 2 нед. За этот срок контрольные крысы набрали в среднем 42 г, а в группе СТР потеряли в среднем 68 г.

Результаты представлены в виде M±SEM (средняя ± ошибка средней). Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием двустороннего критерия Стьюдента.

Таблица 1. Содержание аденинnуклеотидов (АН) в миокарде диабетических крыс

Группа	АТФ	АДФ	АМФ	Сумма АН
Контроль (n=10)	13,5±1,1	5,9±0,3	1,8±0,2	21,1±0,8
Сахарный диабет (n=8)	9,6±0,3**	5,8±0,3	1,3±0,1*	16,7±0,2***

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 по сравнению с контролем.
Содержание метаболитов выражено в мкмоль/г сухой массы ткани.

Результаты

Энергетический метаболизм

В миокарде диабетических крыс значительно снижена сумма аденинnуклеотидов в миокарде (табл. 1).

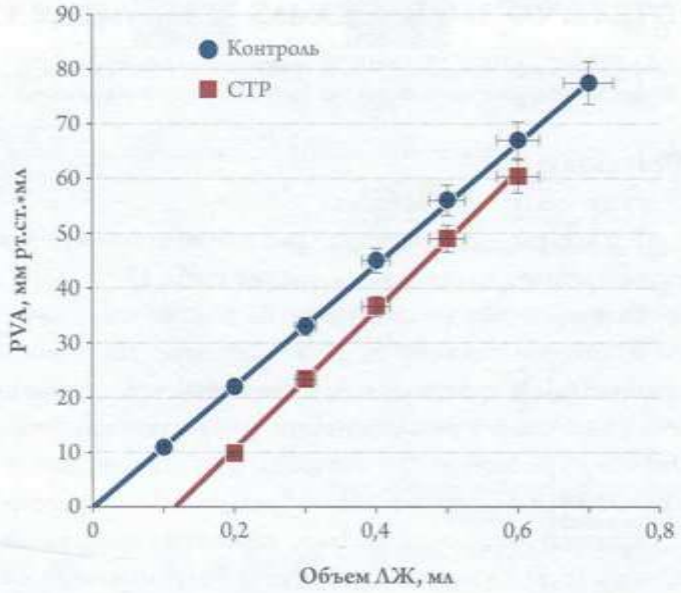
Основной вклад в это различие вносит содержание АТФ, которое снижено на 29%. Нарушено также образование фосфокреатина, о чем свидетельствует сниженное более чем в 2 раза отношение фосфокреатина к свободному креатину – при сахарном диабете оно составляло 9±3%, а в контроле 22±4% (p<0,05). В то же время в диабетическом миокарде было повышено содержание лактата (5,9±0,8 мкмоль/г против 2,1±1,0 мкмоль/г сухой массы ткани; p<0,001). Между содержанием лактата и фосфокреатина обнаружена отрицательная корреляция (r=–0,70; p<0,02).

Сократительная функция

Измерение показателей гемодинамики и сократительной функции сердца у крыс из группы СТР в исходном состоянии выявило сердечную недостаточность со снижением фракции выброса на 27%, минутного объема на 39% и ударной работы на 41% (табл. 2). В основе этих изменений лежит сниженная более чем в 2 раза максимальная скорость выброса из ЛЖ. При этом и развиваемое давление в ЛЖ, и величина P (dP/dt max), практически соответствующая уровню АД, а также индекс сократимости были в пределах нормы, и фактором, затруднившим выброс, послужила повышенная в 1,5 раза ригидность артериального русла (см. табл. 2).

Кратковременное уменьшение притока к сердцу сопровождалось постепенным уменьшением конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ и площади, охватываемой кривой объем–давление за сердечный цикл (PVA). Во всех опытах соотношение этих параметров было сопоставимо с линейным, но в контрольных опытах соответствующая линия регрессии всегда пересекала ось объема вблизи нуля, тогда как в опытах на сердцах диабетических крыс область пересечения смещалась к точке, близкой к 0,1 мл, и наклон линии регрессии был немного более крутым, чем в контроле (рис. 1). И хотя различие коэффициентов наклона соответствующих линий регрессии (контроль – 119±3,3, СТР – 139±10) не достигло статистической значимости (p=0,099), можно полагать, что это различие указывает на более крутое снижение

Рисунок 1. Зависимость PVA (площади, охватываемой кривой давление–объем в сердечном цикле) от конечного диастолического объема ЛЖ у контрольных (n=8)и диабетических – СТР, (n=8) крыс



скорости поглощения кислорода диабетическим сердцем при ограничении притока.

Часть этих изменений может быть отнесена за счет сниженного на 15% диастолического объема ЛЖ (см. табл. 2, колонка 2), т. е. меньшего растяжения миокардиальных волокон. Поэтому в ходе ограничения притока в каждом опыте были измерены все показатели при одинаковом объеме, равном 0,3 мл (см. табл. 2). Снижение показателей насосной функции сердца в группе сахарного диабета было примерно таким же по степени, как и в контроле, но из-за значительно сниженного АД максимальная скорость выброса из ЛЖ даже возросла по сравнению с исходной. Однако при низком АД в группе сахарного диабета обнаружилась сниженная сократимость миокарда – индекс сократимости, максимальная скорость развития давления и развиваемое давление в ЛЖ были достоверно снижены на 28, 37 и 19% соответственно (см. табл. 2, колонка 4).

Чтобы уравнять группы по величине АД, в контрольной группе были определены те же показатели, но при АД 62 мм рт. ст., т. е. равном уровню АД в группе са-

Таблица 2. Гемодинамика сердца при диабете в исходном состоянии и при уменьшении диастолического объема и артериального давления

Параметр	Контроль-1	Диабет-1	Контроль-2	Диабет-2	Контроль-3
	исходно		ДО 0,3 мл		АД 60 мм рт. ст.
Колонки	1	2	3	4	5
Число опытов	8	8	8	8	8
Параметры, отражающие работу и энергозатраты сердца					
Минутный объем, мл/мин	138±6	84±4***	97±5	64±4***	76±9
ЧСС, уд/мин	351±5	331±5*	357±6	332±3*	351±2
ФВ, %	73±3	53±3***	84±3	67±5*	74±4
Работа сердца, мм рт. ст.-мл	47,4±1,7	27,9±1,5***	29,0±2,0	16,3±1,7***	19,8±2,1
Макс. скорость выброса, мл/с	11,5±1,8	5,3±0,2***	8,5±0,7	6,5±0,5*	7,9±0,3
PVA, мм рт. ст. × мл	62±3	43±4***	41,3±5,3	27,1±3,0*	25,4±2,8
Параметры, отражающие пред- и постнагрузку сердца					
КДД в ЛЖ, мм рт. ст.	4,3±1,2	6,8±1,0	3,2±1,1	4,5±1,1#	1,0±0,8
Артериальная упругость Ea, мм рт. ст./мкл	0,27±0,01	0,40±0,05**	0,35±0,04	0,42±0,03	0,39±0,06
КДО, мл	0,55±0,03	0,47±0,02*	0,31±0,02	0,30±0,02	0,30±0,02
Систолические параметры					
Макс. давление в ЛЖ, мм рт. ст.	128±6	120±3	111±5	90±5*	95±2
Макс. скорость развития давления, мм рт. ст./с	10960±602	9340±769	9860±810	6260±970*	7760±378
Индекс сократимости, $с^{-1}$	126±5	111±8	134±7	117±10	121±5
P (dP/dt max), мм рт. ст.	87±4	84±2	73±4	63±4	62±1
Диастолические параметры					
Макс. скорость наполнения ЛЖ, мл/с	12,6±1,3	8,1±0,5**	6,9±0,5	5,9±0,6	6,9±0,6
Макс. скорость снижения давления, мм рт. ст./с	9300±351	7370±409**	6660±432	5300±581	6370±113
Константа времени расслабления (тау), мс	6,6±0,4	8,6±0,4**	6,1±0,2	7,9±0,5*#	5,8±0,2
Мин. давление в ЛЖ, мм рт. ст.	0,5±1,3	4,3±1,1	–0,7±1,0	2,5±1,1#	–2,7±0,8

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 по сравнению с соответствующим контролем; # p<0,05 по сравнению с данными в колонке 5.
ДО – диастолический объем; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ – фракция выброса; PVA – площадь под кривой объем–давление в сердечном цикле; КДД – конечное диастолическое давление; КДО – конечный диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1761

Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Сделайте шаг к защите

от пневмококковой инфекции

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения.

ОПИСАНИЕ

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Схема вакцинации

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

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Лица в возрасте 18 лет и старше

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Условия хранения и транспортирования

СРОК ГОДНОСТИ

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

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

УПАКОВАНО:

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

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

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

PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

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.

Pfizer

харного диабета (см. табл. 2, колонка 5). Сопоставление данных показало, что хотя в контрольной группе все показатели функции были выше, чем в группе сахарного диабета (см. табл. 2, колонка 4), это различие было недостоверным, кроме ускоренного расслабления и сниженных величин диастолического давления в ЛЖ. Таким образом, в условиях одинакового сопротивления сосудистого русла и примерно одинакового наполнения ЛЖ сердца диабетических крыс отличались только по диастолическим показателям. Следует обратить внимание на динамику индекса артериальной упругости в контрольной группе – он возрастал по мере снижения АД (см. табл. 2, колонки 1, 3 и 5). Это свидетельствует о саморегуляторной реакции системы, направленной на поддержание коронарного кровотока при снижении АД.

Обсуждение

Результаты показали, что систолическая дисфункция у диабетических крыс сочетается со снижением энергозапасов в миокарде – АТФ и фосфокреатина. Снижение содержания фосфокреатина наблюдали постоянно, в то время как содержание АТФ могло быть в норме [9, 10], хотя митохондрии из диабетических сердец отличались сниженным потреблением кислорода [11]. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа отмечены сходные изменения – отношение фосфокреатин/АТФ обычно снижено [12, 13]. Пониженный уровень фосфокреатина обусловлен сниженной креатинфосфокиназной активностью, не стимулируемой креатином [11, 13], причем поток через креатинкиназу не возрастал при увеличении работы [14]. В наших опытах сердца диабетических крыс отличались повышенным образованием лактата, несмотря на переключение метаболизма кардиомиоцитов на использование жирных кислот. По-видимому, гликолиз происходит с низкой скоростью, и в условиях ингибирования пируватдегидрогеназы из пирувата образуется лактат в лактатдегидрогеназной реакции.

Сниженная насосная функция диабетических сердец в исходном состоянии была зафиксирована в условиях меньшего диастолического объема ЛЖ и повышенной артериальной упругости. Оба фактора могут быть причиной уменьшенного выброса из ЛЖ. При создании равных условий по притоку и сопротивлению – при одинаковых диастолическом объеме, АД и артериальной упругости – все показатели насосной функции диабетических сердец недостоверно отличались от контрольных, разница сохранялась только при сопоставлении диастолических показателей. Эти данные позволяют предположить, что при небольшой нагрузке и в условиях ограниченного потребления кислорода миокард диабетических крыс способен функционировать успешно, и только при создании реальных условий функции сердца in vivo такой уровень работы вызывает систолическую дисфункцию.

Упругость артериального русла заслуживает отдельного рассмотрения. В исходном состоянии у диабетических крыс она была повышена в 1,5 раза и сохранялась на таком уровне при меньших притоке и АД. Вероятно, эта стабильно повышенная ригидность присуща сахарному диабету, ведь в контрольных опытах она повышалась только при снижении АД для поддержания должного уровня коронарного кровотока. Поражение сосудов при сахарном диабете обусловлено воздействием на сосудистую стенку глюкозы в высокой концентрации, вызывающей повышение артериального тонуса, при этом резко возрастает продукция активных форм кислорода и азота [15]. Поскольку этот фактор действует постоянно, ригидность сосудов возрастает и стабилизируется, создавая дополнительную нагрузку для сердца. В результате возникает кальцификация коронарных сосудов, а их реактивность снижается [16], уменьшается коронарный резерв [13].

Кроме гемодинамических причин систолической дисфункции при сахарном диабете следует принять во внимание также нарушенное энергетическое обеспечение сократительной функции сердца. Известно, что ударная работа сердца требует гораздо большего расхода энергии по сравнению с развитием давления. В соответствии с этим в нашей работе были снижены все показатели, характеризуюшие выброс, в то время как показатели развития давления в ЛЖ были в пределах нормы.

В целом результаты работы показали, что снижение функциональной нагрузки и потребления кислорода нормализует сократимость миокарда диабетических крыс с нарушенным энергетическим метаболизмом. Следовательно, при выборе стратегии терапии рекомендуется основываться на предотвращении повышенных нагрузок, сочетающихся с увеличением кислородного запроса.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-015-00027).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 13.07.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Palchikova N.A., Kuznetsova N.V., Kuzminova O.I., Selyatitskaya V.G. Hormonal and biochemical features of alloxanand streptozotocin-induced models of experimental diabetes. The Siberian Scientific Medical Journal. 2013;33(6):18–24. [Russian: Пальчикова Н.А., Кузнецова Н.В., Кузьминова О.И., Селятицкая В.Г. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоцино-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1761

вой моделей экспериментального диабета. Бюллетень СО РАМН. 2013;33(6):18-24]
2. Boleeva G.S., Mochalov S.V., Tarasova O.S. Functional Alterations of Arterial Vessels in Experimental Models of Type 1 Diabete Mellitus. Successes of physiological sciences. 2014;45(2):20–36. [Russian: Болеева Г.С., Мочалов С.В., Тарасова О.С. Функциональные изменения артериальных сосудов при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. Успехи физиологических наук. 2014;45(2):20-36]
3. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2006;291(4):H1489–506. DOI: 10.1152/ajpheart.00278.2006
4. How O-J, Aasum E, Severson DL, Chan WYA, Essop MF, Larsen TS. Increased Myocardial Oxygen Consumption Reduces Cardiac Efficiency in Diabetic Mice. Diabetes. 2006;55(2):466–73. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1164
5. Borges GR, de Oliveira M, Salgado HC, Fazan R. Myocardial performance in conscious streptozotocin diabetic rats. Cardiovascular Diabetology. 2006;5:26. DOI: 10.1186/1475-2840-5-26
6. Litwin SE, Raya TE, Anderson PG, Daugherty S, Goldman S. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat. Changes in active and passive properties of the left ventricle. Journal of Clinical Investigation. 1990;86(2):481–8. DOI: 10.1172/JCI114734
7. Kapelko V.I., Abramov A.A., Lakomkin V.L., Lukoshkova E.V. Compensatory alterations of the diastole at inflow restriction to the heart. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021;171(1):23–6. [Russian: Капелько В.И., Абрамов А.А., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В. Компенсаторные изменения диастолы при уменьшении притока к сердцу. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;171(1):23-6]. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-1-23-26
8. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Studneva I.M., Ulanova A.D., Vikhlyantsev I.M., Prosvirnin A.V. et al. Early changes of energy metabolism, isoformic content and level of titin phosphorylation at diastolic dysfunction. Kardiologiia. 2020;60(2):4–9. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М., Уланова А.Д., Вихлянцев И.М., Просвирнин А.В. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма, изоморфного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции. Кардиология. 2020;60(2):4-9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n531
9. Mokhtar N, Rousseau-Migneron S, Tancrede G, Nadeau A. Physical training attenuates phosphocreatine and long-chain acyl-CoA alterations in diabetic rat heart. Journal of Applied Physiology. 1993;74(4):1785–90. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.4.1785
10. Savabi F, Kirsch A. Alteration of the phosphocreatine energy shuttle components in diabetic rat heart. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 1991;23(11):1323–33. DOI: 10.1016/0022-2828(91)90089-5
11. Savabi F. Mitochondrial creatine phosphokinase deficiency in diabetic rat heart. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1988;154(1):469–75. DOI: 10.1016/0006-291X(88)90710-3
12. Metzler B, Schocke MFH, Steinboeck P, Wolf C, Judmaier W, Lechleitner M et al. Decreased High-Energy Phosphate Ratios in the Myocardium of Men with Diabetes Mellitus Type I. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2003;4(4):493–502. DOI: 10.1081/JCMR-120016387
13. Shivu GN, Phan TT, Abozguia K, Ahmed I, Wagenmakers A, Henning A et al. Relationship Between Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiac Energetics Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus. Circulation. 2010;121(10):1209–15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873273
14. Matsumoto Y, Kaneko M, Kobayashi A, Fujise Y, Yamazaki N. Creatine kinase kinetics in diabetic cardiomyopathy. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 1995;268(6):E1070–6. DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.6.E1070
15. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F et al. Acute Hyperglycemia Induces Nitrotyrosine Formation and Apoptosis in Perfused Heart From Rat. Diabetes. 2002;51(4):1076–82. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1076
16. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. Cardiovascular Diabetology. 2013;12(1):156. DOI: 10.1186/1475-2840-12-156

Soumendu Biswas[1], Anindya Mukherjee[1], Subhashis Chakraborty[1], Amit Chaturvedi[1], Biaus Samanta[1], Dibbendhu Khanra[2], Sayantan Ray[3], Ranjan Kumar Sharma[1]

[1] Nilratan Sircar Medical College and Hospital, Department of Cardiology, Kolkata, India

[2] Heart and Lung Centre, Royal Wolverhampton NHS Trust, UK

[3] Jagannath Gupta Institute of Medical Sciences and Hospitals, Kolkata, West Bengal, India

Impact of plasma glucose and duration of type 2 diabetes mellitus on SYNTAX Score II in patients suffering from non ST-elevation myocardial infarction

Aim	The objective was to assess the correlation of fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, and the duration of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with SYNTAX score (SS) II in patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI).
Material and methods	FPG and HbA1C were measured in 398 patients presenting with NSTEMI at admission. SS II was calculated using an online calculator. Patients were stratified according to SS II (≤21.5, 21.5–30.6, and ≥30.6), defined as SS II low, mid, and high, respectively.
Results	37.7% of subjects were diabetic. Correlations of FPG (R=0.402, R2=0.162, p<0.001) and HbA1c (R=0.359, R2=0.129, p<0.001) with SS II were weak in the overall population. Duration of T2DM showed very strong correlation with SS II (R=0.827, R2=0.347). For the prediction of high SS II in the study population, FPG≥98.5 mg/dl demonstrated a sensitivity of 58% and a specificity of 60%, and HbA1c ≥6.05 demonstrated a sensitivity of 63% and a specificity of 69%. Duration of T2DM (adjusted odds ratio (OR): 1.182; 95% confidence interval (CI): 1.185–2.773) and FPG (OR: 0.987; 95% CI: 0.976–0.9959) were significantly associated with high SS II after controlling for other risk factors. Duration of T2DM (Beta=0.439) contributed strongly to variance of SS II, whereas HbA1c (Beta=0.063) contributed weakly.
Conclusion	Duration of T2DM is a very important risk factor for severity of coronary artery disease.

Keywords	Coronary artery disease; diabetes; fasting plasma glucose; HbA1c; SYNTAX score II
For citations	Soumendu Biswas, Anindya Mukherjee, Subhashis Chakraborty, Amit Chaturvedi, Biaus Samanta, Dibbendhu Khanra et al. IImpact of plasma glucose and duration of type 2 diabetes mellitus on SYNTAX Score II in patients suffering from non ST-elevation myocardial infarction. Kardiologiia. 2022;62(3):40–48. [Russian: Соуменду Бисвас, Аниндья Мукерджи, Субхашис Чакраборти, Амит Чатурведи, Биаус Саманта, Диббендху Ханра и др. Влияние концентрации глюкозы в плазме крови и длительности анамнеза сахарного диабета 2 на величину показателя SYNTAX Score II у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Кардиология. 2022;62(3):40–48]

Corresponding author	Anindya Mukherjee. Email: anindya768@yahoo.co.in

Introduction

India has the second largest number (77 million) of adults with diabetes (DM) worldwide, with a prevalence of 10.4% [1]. In the Asian Indian population, coronary artery disease (CAD) tends to develop a decade or two earlier, and triple vessel disease is more common than the western population [2]. The cardiovascular risk from type 2 diabetes mellitus (T2DM) seems to be 3–4 times higher in Asian Indian individuals compared to their western counterparts, even after adjusting for gender, age, smoking status, hypertension, and obesity [3]. In India, more than 65% of T2DM patients die from cardiovascular disease, and 80% of these deaths are from CAD [4]. Elevated glycated hemoglobin (HbA1c) has been reported to be a risk factor for macrovascular diseases and mortality in patients with CAD [5, 6]. HbA1c is also significantly correlated with the extent of CAD [6]. On the other hand, macrovascular complications have been reported to differ with duration of diabetes in a meta-analysis of four landmark trials:

1) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD);
2) Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE);
3) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS);
4) Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [7].

The SYNTAX Score (SS) was developed to quantify the complexity of CAD. It was followed by SS II which includes two anatomical variables and six clinical variables [8, 9]. DM was not included in the SS II algorithm since it was not found to be an independent predictor of mortality and did not show any interactive effect with revascularisation strategy and long term mortality [9, 10]. SS II 2020 has been recently validated, and it includes medically treated diabetes in the algorithm [11]. None of these scores include glycemic parameters in the form of fasting plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose, or an index

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1799

of long-term blood glucose, such as HbA1c or the duration of DM. Studies have assessed the relation between FPG, HbA1c, and SS II separately in T2DM patients with stable angina and in non-DM populations with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) [12, 13]. Srinivasan et al. assessed the association of DM duration and SS in T2DM patients with stable angina [14]. The objective of this study was to assess in patients presenting with NSTEMI, the correlation of FPG and HbA1c with SS II irrespective of DM status, and to assess the correlation of T2DM duration with SS II.

Material and methods

Study oversight and population

This single-center study was conducted in a cross-sectional, observational, analytical design. Patients aged ≥ 18 yrs and presenting with the first episode of NSTEMI, and who were referred from primary or the secondary care centers, were consecutively recruited for this study over a period of 15 mos from May, 2019 to July, 2020. Exclusion criteria: past acute coronary syndrome (ACS); previous computerized tomography or invasive coronary angiography (CAG) showing significant CAD; previous documentation of systolic dysfunction; revascularization; arrhythmias; conduction abnormalities; cardiomyopathy; valvular heart disease; congenital heart disease; newly diagnosed or known type 1 diabetes; significant pulmonary, hepatic or renal dysfunction; bleeding diathesis; abnormal hemoglobin values; history of erythropoietin use or recent blood transfusion; indications for emergency revascularization. Power analysis indicated a sample size of ≥ 385 for 95% confidence that the population values would be within ±5% of measured or surveyed values [15]. All procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible institutional and national committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1964 and its later revisions. Informed written consent was obtained from all patients included in the study.

Definitions

Tobacco users were defined as those using any form of tobacco in the last 30 days [12]. The diagnosis of NSTEMI was made in patients having acute chest discomfort and with high-sensitivity cardiac troponin suggesting cardiomyocyte necrosis but without persistent ST- segment elevation [16]. T2DM was defined as having prior established T2DM and/or the use of blood glucose controlling medications. The remainder of the population were designated as non-T2DM. The diagnosis of metabolic syndrome (MetS) was based on the criteria defined by the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group [17]. Family history (FH) of CAD was defined as first-degree relatives suffering from CAD before the age of 55 yrs in men and 65 yrs in women [18]. The 2018 European Society of Cardiology (ESC) hypertension guidelines were followed in measuring and categorizing blood pressure. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥140 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥90 mm Hg [19]. Peripheral arterial disease (PAD) was identified according to the Arterial Revascularisation Therapies Study Part I definition [10]. Chronic obstructive airway disease (COAD) was identified by the EuroSCORE definition [9].

Anthropometric measurements

Body weight was measured with the HBF-516 Body Composition Monitor and Scale (IL, USA). Waist circumference (WC) was measured at the midpoint between the last rib and the iliac crest [19]. Height to the nearest 0.1 cm was measured with a Seca Stadiometer (Hamburg, Germany). Body mass index (BMI) was calculated from height and weight data with categorization according to Asian Indian criteria [20].

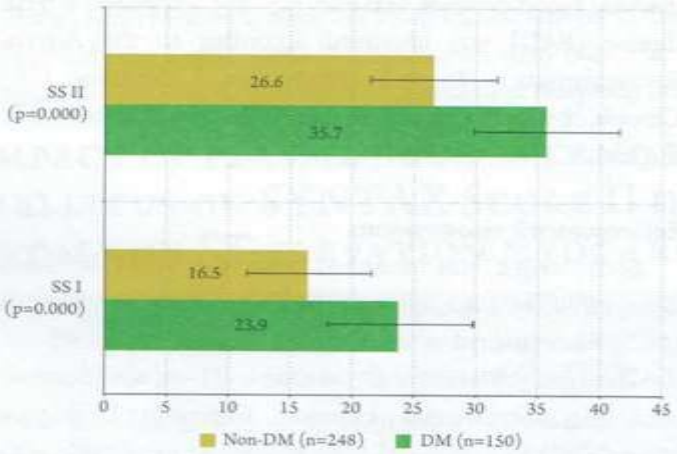
Laboratory parameters

Serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL) was computed using Friedewald's equation [21]. Creatinine clearance was computed using the CKD Epidemiology Collaboration creatinine equation [16]. Echocardiography was performed by two experienced operators who were blinded to the clinical and procedural data. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured with the biplane Simpson method. Final decisions were made by consensus in cases of disagreement.

Risk stratification and management

The latest guideline on NSTEMI at the time of data collection was followed [16]. Risk stratification was done according to the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score, and all patients were included, irrespective of risk score [16]. Medical therapy included dual antiplatelets, nitrates, beta blockers, and peri-interventional anticoagulation with unfractionated heparin according to the latest guidelines [16]. Immediate (<2 hrs) coronary angiography was performed for very high-risk patients, while for high-risk patients coronary angiography was performed within 24 hrs of hospital admission [16]. All other patients underwent coronary angiography within 48 hrs of admission. Angiography was performed through a percutaneous radial approach for calculation of the SS II and appropriate management after proper written informed consent. At least two projections were used to obtain angiograms of each coronary artery. A 50% or more reduction of the lumen area of any epicardial artery of >1.5 mm diameter was considered significant. The coronary angiograms were analysed by two experienced operators who were blinded to the results of the clinical and procedural data. In cases of disagreement, final decisions were made by consensus. The SS II were calculated with an online PCI SS II calculator (http://www.syntaxscore.org/calculator/syntaxscore/framesetss2.htm) based on the previously published nomogram [9]. The patients were stratified according to tertiles

Figure 1. Mean and SD of SS I and II for Non-DM and DM patients



DM, type 2 diabetes mellitus; SD, standard deviation; SS, Syntax score.

of SS II (≤21.5, 21.5–30.6, and ≥30.6), defined as SII low, mid, and high, respectively [13, 22].

Statistical analysis

Statistical package for Social Science (SPSS) version 25 (SPSS Inc., Chicago, Il., USA) was used to analyse the data. Mean and standard deviation (SD) for continuous variables and numbers (percentages) for categorical variables were calculated as part of the descriptive analysis. Two independent means were compared by Student's t test. Chi- square test was used to compare categorical variables. A 2-tailed $p<0.05$ was considered statistically significant. Correlation between the FPG, HbA1c, and duration of T2DM were assessed by Pearson's correlation and graphically represented in scatter plots. Spearman's bivariate correlation followed by multivariate stepwise linear regression was used to determine independent predictors for severity of CAD as assessed by SS II. Multivariate logistic regression was used to assess the extent of independent contribution of variables to high SS II. A receiver-operating characteristic (ROC) analysis was performed to detect the cut-off values of FPG and HbA1c for predicting a high SS II.

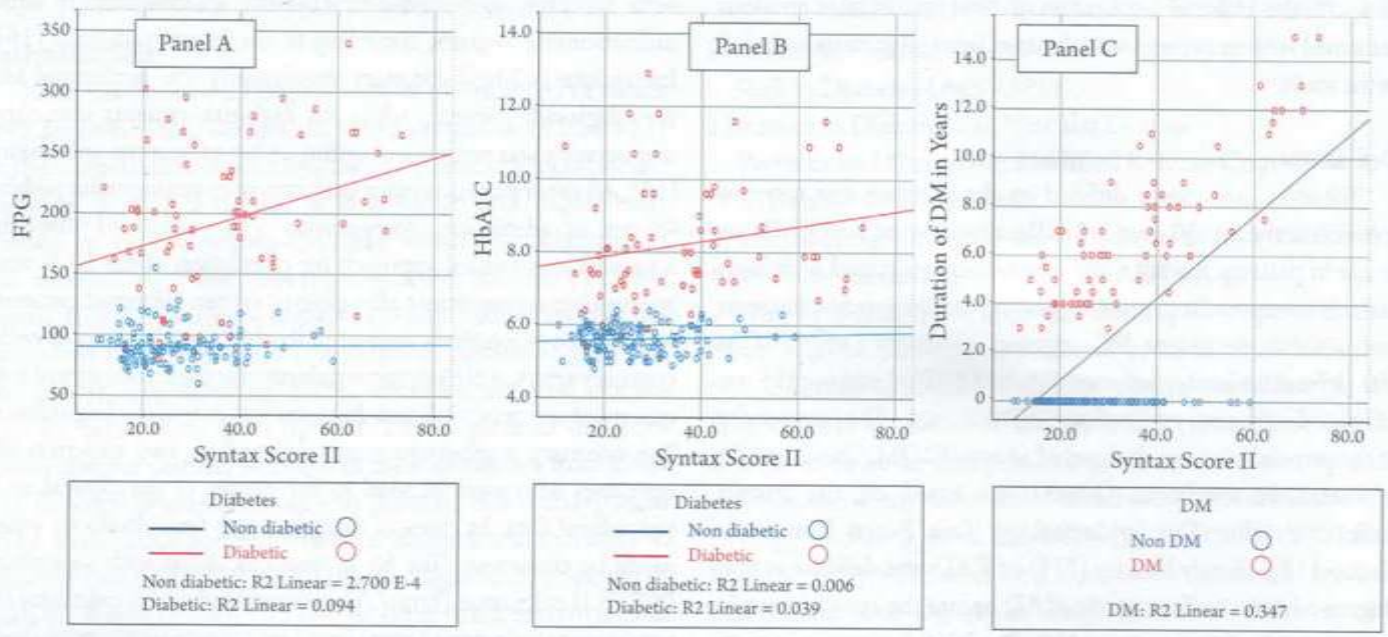
Results

Patient characteristics

398 patients were recruited of whom 150 (37.7%) had T2DM. 20.4% were women. Baseline characteristics of T2DM and non-T2DM patients are shown in Table 1. Mean T2DM WC was 91.7±8.5 cm, and non-T2DM WC was 89.5±9.0 cm ($p=0.013$). Similarly, mean T2DM BMI (28.7±3.2 kg/m^2) was greater than that of non-T2DM patients (27.8±3.2 kg/m^2) ($p=0.005$). Mean duration of DM was 6.9±2.9 yrs in T2DM patients (six patients with T2DM could not state the duration of their disease).

Tobacco use was highly prevalent among the patients (65.6%), with the proportion being higher in non-T2DM patients ($p<0.001$). The prevalence of hypertension ($p=0.378$) COAD ($p=0.356$), and mean HDL ($p=0.795$) did not differ significantly between the groups. All other parameters, namely prevalence of CAD family history, MetS, multivessel disease, left main coronary artery disease, PAD, lipid parameters, LVEF, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were significantly worse in T2DM patients. As depicted in Figure 1, means of SYNTAX Score I (SS I) and SS II were significantly higher in T2DM patients compared to non-T2DM patients ($p<0.001$).

Figure 2. Correlation between SS II and FPG (Panel A), HbA1c (Panel B), and duration of DM (Panel C)



DM, type 2 diabetes mellitus; FPG, fasting plasma glucose; SS, Syntax score.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1799

Table 1. Characteristics T2DM and non-T2DM patients with ACS

Variable	T2DM (n=150)	Non-T2DM (n=248)	Total (n=398)	p value
Women	41 (27.3)	40 (16.1)	81 (20.4)	0.007**
Age (yrs)	56.0±9.5	55.9±10.4	55.9±10.1	0.871
WC (cm)	91.71±8.5	89.49±9.0	90.3±8.8	0.013*
BMI (kg/m²)	28.7±3.2	27.8±3.2	28.1±3.2	0.005**
Duration of DM (yrs) (n=144)	6.9±2.9	-	-	-
Tobacco use	82 (54.7)	179 (72.2)	261 (65.6)	<0.001**
FH of CAD	70 (46.7)	71 (28.6)	141 (35.4)	<0.001**
HTN	66 (44.0)	98 (39.5)	164 (41.2)	0.378
FPG (mg/dl)	192.2±61.9	90.8±15.0	129.0±63.2	<0.001**
HbA1c (%)	8.2±1.6	5.6±0.4	6.6±1.6	<0.001**
MetS	88 (58.7)	56 (22.6)	144 (36.2)	<0.001**
HDL (mg/dl)	36.0±8.5	36.2±7.0	36.2±7.6	0.795
TG (mg/dl)	139.5±45.3	130.5±46.2	133.9±46.0	0.058
LDL (mg/dl)	130.5±38.7	111.6±28.1	118.7±33.7	<0.001**
LVEF (%)	43.0±8.4	50.5±8.2	47.7±9.0	<0.001**
eGFR (ml/min/1.73m²)	78.2±25.6	83.2±18.2	81.3±21.4	0.038*
MVD	98 (65.3)	103 (41.5)	201 (50.5)	<0.001**
LMCA disease	14 (9.3)	6 (2.4)	20 (5.0)	0.002**
COAD	27 (18.0)	36 (14.5)	63 (15.8)	0.356
PAD	27 (18.0)	12 (4.8)	39 (9.8)	<0.001

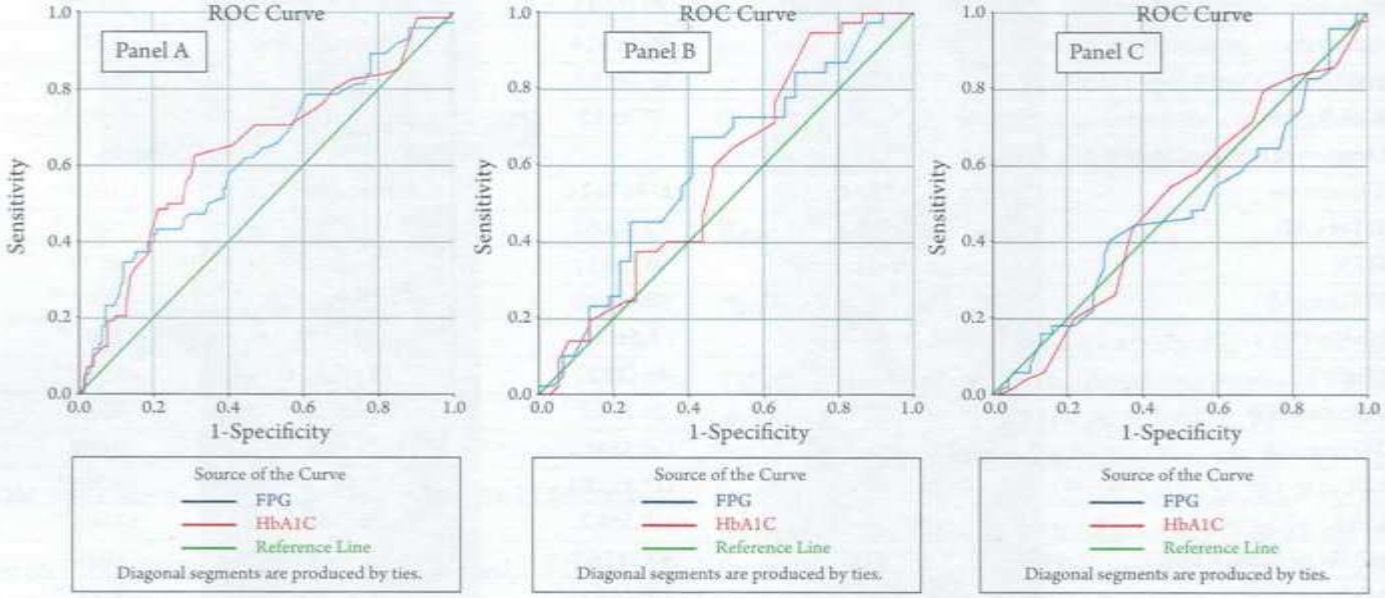
** Data are mean±SD or number (percentage). *p<0.05 (2-tailed). **p<0.01 (2-tailed). BMI, body mass index; COAD, chronic obstructive airway disease; CAD, coronary artery disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FH, family history; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high density lipoprotein; HTN, hypertension; LDL, low density lipoprotein; LMCA, left main coronary artery; LVEF, left ventricular ejection fraction; MetS, metabolic syndrome; MVD, multivessel disease; PAD, peripheral arterial disease; SS, Syntax score; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; T2DM, type 2 diabetes mellitus; WC, waist circumference.

Table 2. Logistic regression analyses for prediction of high Syntax score II

Variable	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p- value	OR	95% CI	p value
Gender	0.511	0.312–0.837	0.008**	0.473	0.174–1.284	0.142
Age (yrs)	1.236	1.186–1.288	<0.001**	1.174	1.102–1.249	<0.001**
WC (cm)	1.004	0.981–1.028	0.716	-	-	-
BMI (kg/m²)	1.021	0.959–1.088	0.513	-	-	-
Duration of T2DM (yrs)	1.245	1.170–1.325	<0.001**	1.182	1.185–2.773	0.006**
Tobacco use	0.511	0.334–0.780	0.002**	0.802	0.328–1.966	0.630
FH of CAD	0.904	0.591–1.384	0.643	-	-	-
HTN	5.465	3.517–8.492	<0.001**	3.091	1.396–6.846	0.005**
T2DM	2.529	1.660–3.852	<0.001**	0.200	0.013–3.096	0.250
FPG (mg/dl)	1.007	1.004–1.011	<0.001**	0.987	0.976–0.999	0.030*
HbA1c (%)	1.318	1.159–1.499	<0.001**	1.346	0.926–1.956	0.119
MetS	1.636	1.076–2.488	0.02*	1.696	0.634–4.535	0.293
HDL (mg/dl)	1.024	0.997–1.052	0.085	-	-	-
TG (mg/dl)	0.997	0.993–1.002	0.222	-	-	-
LDL (mg/dl)	1.002	0.996–1.009	0.417	-	-	-
eGFR	0.917	0.902–0.933	<0.001**	0.948	0.925–0.972	<0.001**
COAD	17.368	7.972–37.842	<0.001**	7.919	2.641–23.745	<0.001**
PAD	-	-	0.997	-	-	-

* Significant correlation at p<0.05 (2-tailed). ** Significant correlation at p<0.01 (2-tailed). BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; COAD, chronic obstructive airway disease; FH, family history; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high density lipoprotein; HTN, hypertension; LDL, low density lipoprotein; MetS, metabolic syndrome; OR, odds ratio; PAD, peripheral arterial disease SS, Syntax score; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; T2DM, type 2 diabetes mellitus; WC, waist circumference.

Figure 3. Cut-off values of FPG and HbA1c for the prediction of high SS II in the total study population (Panel A), the DM subset (Panel B), and the non-DM subset (Panel C)



DM, type 2 diabetes mellitus; FPG, fasting plasma glucose; SS, Syntax score.

Correlations between SS II and FPG, HbA1c, and duration of DM

Bivariate correlations between these parameters are shown in Figure 2. The correlation between SS II and FPG was significant but weak in the T2DM group (R=0.307, R2=0.094, p<0.001) and in the overall study population (R=0.402, R2=0.162, p<0.001). The correlation between SS II and HbA1c was significant but very weak in the T2DM group (R=0.197, R2=0.039, p=0.016) and significant but weak in the overall study population (R=0.359, R2=0.129, p<0.001). The correlation

Table 3. Spearman correlation and multivariate linear regression analysis for the Syntax Score II

Variable	Spearman Correlation		Multivariate Linear Regression Analysis						
	R	p value	B	Beta	R	Adjusted R2	F	t	p value
Constant	–	–	31.632	–	–	–	–	9.428	<0.001**
Gender	-0.286**	<0.001	-4.307	-0.132	–	–	–	-6.066	<0.001**
Age (yrs)	0.667**	<0.001	0.250	0.193	–	–	–	6.790	<0.001**
WC (cm)	0.014	0.788	–	–	–	–	–	–	–
BMI (kg/ m²)	0.044	0.386	–	–	–	–	–	–	–
Duration of T2DM (yrs)	0.589**	<0.001	1.523	0.439	–	–	–	7.982	<0.001**
Tobacco use	-0.267**	<0.001	–	–	–	–	–	-0.304	0.761
FH of CAD	-0.039	0.439	–	–	–	–	–	–	–
HTN	0.386**	<0.001	1.649	0.592	–	–	–	2.786	0.006**
T2DM	0.296**	<0.001	-5.644	-0.208	–	–	–	-3.786	<0.001**
FPG (mg/ dl)	0.299**	<0.001	–	–	–	–	–	-0.715	0.475
HbA1c (%)	0.319**	<0.001	0.503	0.063	–	–	–	1.976	0.049*
MetS	0.150**	0.003	–	–	–	–	–	0.678	0.498
HDL (mg/ dl)	0.072	0.152	–	–	–	–	–	–	–
TG (mg/ dl)	-0.127*	0.011	–	–	–	–	–	-1.480	0.140
LDL (mg/ dl)	0.081	0.108	–	–	–	–	–	–	–
eGFR	0.712**	<0.001	-0.190	-0.310	–	–	–	-10.600	<0.001**
COAD	0.418**	<0.001	5.292	0.149	–	–	–	6.608	<0.001**
PAD	0.476**	<0.001	10.078	0.230	–	–	–	9.039	<0.001**
	–	–	–	–	0.919	0.842	231.761	–	–

* Significant correlation at p<0.05 (2-tailed). ** Significant correlation at p<0.01 (2-tailed). BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; FPG, fasting plasma glucose; FH, family history; HDL, high density lipoprotein; HTN, hypertension; LDL, low density lipoprotein; MetS, metabolic syndrome; SS, Syntax score; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; T2DM, type 2 diabetes mellitus; WC, waist circumference.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1799

ATTR

ЗАПОДОЗРИТЬ И ВЫЯВИТЬ

НАЙТИ КЛЮЧ К ВЕРНОМУ ДИАГНОЗУ

КАК РАСПОЗНАТЬ СИМПТОМЫ ТРАНСТИРЕТИНОВОЙ АМИЛОИДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ATTR-КМП) У ВАШЕГО ПАЦИЕНТА?

ATTR-КМП — это зачастую недооцененная причина сердечной недостаточности, в частности сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Это тяжелое жизнеугрожающее заболевание с медианой выживаемости 2-3,5 года.

ATTR-КМП встречается у 17% пациентов с СНсФВ.[1-5]

ATTR-КМП часто пропускают или диагностируют поздно. Стандартные методы диагностики сердечной недостаточности, эхокардиография (ЭхоКГ) и электрокардиография (ЭКГ) совместно с методами лучевой диагностики могут помочь в поиске правильного диагноза.

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ, КОТОРЫЕ ПОМОГУТ ОПРЕДЕЛИТЬ ВЕРОЯТНОСТЬ НАЛИЧИЯ ATTR-КМП У ПАЦИЕНТА И НЕОБХОДИМОСТЬ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ДИАГНОСТИКИ.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА обычно у пациентов старше 60 лет[5]

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ стандартной лекарственной терапии для лечения СН: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и бета-блокаторов[6]

РАСХОЖДЕНИЕ между амплитудой зубцов комплекса QRS и ЭКГ и толщиной стенки левого желудочка при ЭхоКГ[7,8]

КАРПАЛЬНЫЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ или **СТЕНОЗ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА**[9,10]

Эхокардиография показывает **УВЕЛИЧЕНИЕ ТОЛЩИНЫ СТЕНКИ ЛЖ**[7]

Дисфункция **ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**, включая нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта или необъяснимое снижение массы тела[11]

ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД, ЧТОБЫ ОЗНАКОМИТЬСЯ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПОДСКАЗКАМИ, КОТОРЫЕ МОГУТ ПОМОЧЬ РАСКРЫТЬ ПРИЧИНУ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ[12-16]

Список литературы

1. Narotsky, Adam Castano, Jonathan W Weinsaft, Sabahat Bokhari, Mathew S Maurer. Wild-type Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Novel Insights from Advanced Imaging. Can J Cardiol. 2016 September ;32(9): 1166.e1–1166.e10. doi:10.1016/j.cjca.2016.05.008. 2. Wael A. AlJaroudi, Milind Y. Desai, W. H. Wilson Tang, Dermot Phelan, Manuel D. Cerqueira, and Wael A. Jaber Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: State of the art review and focus on emerging nuclear techniques. J Nucl Cardiol. 2014;21(2):271-283. 3. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. Heart Fail Rev. 2015;20(2):117-124. 4. Brunjes DL, Castano A, Rubin J, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. J Card Fail. 2016; 22(12):996-1003. 5. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2015;36(38):2585-2594. 6. Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS, natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. Heart Fail Rev. 2015 March; 20(2): 163–178. 7. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left Ventricular Structure and Function in Transthyretin-Related Versus Light-Chain Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2014;129:1840-1849. 8. Caroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. Am J Cardiol. 1982;49:9-13. 9. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. Amyloid. 2016;23(1):58-63. 10. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: Probably a common cause of lumber spinal stenosis. Upsala Journal of Medical Sciences. 2014; 119: 223–228. 11. Teresa Coelho, Mathew S. Maurer & Ole B. Suhr. The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. Curr Med Res Opin. 2013;29(1):63-76. 12. Mathew S. Maurer, Perry Elliott, Raymond Comenzo, Marc Semigran, Claudio Rapezzi. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2017;135(14):1357-1377. 13. 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. 14. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):e000098. 15. Grogan M, Scott CG, Kyle RA et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1014-1020. 16. 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

Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте: www.pfizermedinfo.ru
ООО «Пфайзер Инновации»: Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287-50-00. Факс: +7 495 287-53-00

PP-VDM-RUS-0098, 16.02.2022

Pfizer

between SS II and duration of T2DM was very strong (R=0.827, R2=0.347, p<0.001). No correlations existed between these parameters in non-T2DM patients.

ROC curve analysis

Results of the ROC curve analysis are presented in Figure 3. In the total population, irrespective of T2DM status, a FPG value of 98.5 mg/dl yielded an AUC value of 0.621 (95% confidence interval (CI): 0.563–0.679; p<0.001). Furthermore, this FPG value of 98.5 mg/dl demonstrated a sensitivity of 58% and a specificity of 60% for predicting a high SS II. A HbA1c value of 6.05 yielded an AUC value of 0.640 (95% CI: 0.583–0.698; p<0.001). Furthermore, in the total study population, the HbA1c value 6.05 demonstrated a sensitivity of 63% and a specificity of 69% for predicting a high SS II. In the T2DM subset, a FPG value of 188.5 mg/dl yielded an AUC value of 0.605 (95% CI: 0.514–0.696; p=0.027). Furthermore, this FPG value of 188.5 mg/dl demonstrated a sensitivity of 68% and a specificity of 59% for predicting a high SS II in T2DM patients. HbA1c in T2DM subset and both FPG and HbA1c in the non T2DM subset yielded non-significant results.

Regression analysis

Independent risk factors for high SS II were obtained by univariate and multivariate logistic regression analysis (Table 2). 89.5% of the cases could be correctly predicted by this model. Durations of T2DM and FPG were significantly associated with high SS II after controlling for other risk factors, including gender, age, WC, BMI, tobacco use, CAD FH, HTN, MetS, HDL, LDL, TG, eGFR, COAD, and PAD (adjusted odds ratio (OR): 1.182; 95% CI: 1.185–2.773; p=0.006) for duration of T2DM and (OR: 0.987; 95% CI: 0.976–0.9959; p=0.030) for FPG. After controlling for other risk factors, the other independent risk factors associated with high SS II included age, HTN, eGFR and COAD.

We also performed Spearman correlation and multivariate linear stepwise regression analyses for the SS II (Table 3). 84.2% of the variance in SS II could be explained by gender, age, duration of T2DM, HTN, T2DM, HbA1c, eGFR, COAD, and PAD (F=231.761). HTN (Beta=0.592) followed by duration of T2DM (Beta=0.439) contributed the most of the variance in SS II, while HbA1c (Beta=0.063) contributed the least.

Discussion

We found that the duration of T2DM had a very strong correlation with SS II while FPG and HbA1c showed weak correlations with SS II in both the T2DM subset and in the total population. A longer duration of T2DM was an independent risk factor for high SS II, and duration of T2DM contributed significantly to the variance of SS II.

FPG

Yang et al. reported that FPG and HbA1c were independent risk factors for coronary atherosclerosis in prediabetic patients after associating these with 3-vessel disease, SS, and the GENSINI score [18]. Bansilal et al., Karrowni et al., and Mossmann et al. reported that insulin resistance and atherosclerosis were correlated; this provided some evidence for associating FPG with CAD [23–25]. Similarly, Gui et al. studied 906 non-T2DM patients undergoing CAG and found FPG to be an independent risk factor for severity of CAD according to the GENSINI score [26]. Schinner et al. and Qian et al. also reported FPG to be independently correlated with the burden of atherosclerosis [27, 28]. 409 patients from China were studied in another study which also inferred that the coronary artery stenosis score increased with rising FPG [29]. On the other hand, studies by Fu et al. and Jiang et al. denied the association of FPG and CAD severity [30, 31]. We found no correlation of FPG with SS II in non-T2DM patients. Kilic et al. studied 359 non T2DM patients and reported weak correlation between FPG and SS II, and, moreover, FPG was not an independent risk factor for high SS II [13]. Karakoyun et al. reported weak correlation of FPG with SS II in 215 T2DM patients with stable angina similar to our study in patients with NSTEMI [12]. Most of these studies included non-T2DM or pre-T2DM patients, and a few others like Karakoyun et al included only T2DM patients [12]. There are very limited data on the correlation between coronary atherosclerosis and FPG, irrespective of T2DM with a wide range of blood glucose, as we tried to address in this study. Furthermore, the FPG value 98.5 mg/dl demonstrated a sensitivity of 58% and a specificity of 60% for the prediction of high SS II in our study, irrespective of T2DM status, while the FPG value 188.5 mg/dl demonstrated a sensitivity of 68% and a specificity of 59% for the prediction of high SS II in T2DM patients.

HbA1c

Arbel et al. studied 226 non-T2DM patients and concluded that HbA1c is an independent risk factor associated with SS [32]. Similarly, 299 non-T2DM individuals and 480 non-T2DM individuals were studied by Ashraf et al. and Sahal et al., respectively, and increasing HbA1c was found to be associated with the GENSINI score [33, 34]. Yang et al. found similar results with 1006 prediabetic patients [18]. Kilic et al. demonstrated HbA1c to be very strongly correlated to SS II and an independent risk factor of high SS II [13]. Karakoyun et al. studied correlation between HbA1c and SS II in T2DM patients which was found to be good (r=0.535, p<0.001) [12]. Selvin et al., in two separate studies, suggested that HbA1c values were an independent risk factor for CAD in patients with and without T2DM [5]. They also suggested that HbA1c exceeding 6.0% could identify individuals at risk of developing CAD. In our study, a HbA1c value of 6.05% demonstrated a sensitivity of 63% and a specificity of 69% for predicting a high SS II in the total study population. Ayhan et al. found HbA1c values to correlate with the GENSINI score irrespective of T2DM in patients younger than 40 yrs [12]. No study to date had studied the association of HbA1c and SS II,

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1799

irrespective of T2DM status. I n our study, HbA1c and SS II were found to be weakly correlated in T2DM patients, as well as, in the total study population. Strikingly, we found no correlation of HbA1c with SS II in non-T2DM patients, and HbA1c was found not to be an independent factor for prediction of SS II.

Duration of T2DM

Turnbull et al. showed that the spectra of CAD differed with the duration of T2DM [7]. The UKPDS risk calculator did not include events prior to 4 yrs in the risk score [14]. Srinivasan et al. reported a significant increase in the mean SS between 5 and 10 yrs of T2DM when compared to less than 5 yrs of T2DM [14]. The same study from India indicated that coronary profiles of non-T2DM and T2DM<5 yrs were similar, while chronic structural narrowing of coronary arteries took place during 5–10 yrs of T2DM. This raises the possibility of insulin resistance being responsible for generating the macrovascular complications in T2DM. Both functional and structural changes in the blood vessels are caused by hyperinsulinemia. Nitric oxide mediates functional changes by receptor-mediated effects on resistance and maintains vasodilatation, whereas the MAP kinase pathway mediates the proatherogenic changes leading to structural change. This is not affected by insulin resistance. Thus, acting through the MAP kinase pathway, continuous hyperinsulinemia leads to significant structural change over a period of time [35]. In our study, duration of T2DM was very strongly correlated with SS II and was an independent risk factor for SS II. Longer duration of T2DM was independently associated with high SS II. In the earlier cited study, Srinivasan et al. postulated that hyperinsulinemia and insulin resistance likely reaches their peak at 4–5 yrs of T2DM, resulting in increased severity of CAD after 5 yrs. [14]. In our study, mean duration of T2DM was 6.7±2.8 yrs, which probably explains such a strong effect of duration of T2DM on SS II. The SS II nomogram did not include diabetes. SS II 2020 includes medically treated diabetes in the algorithm, but none of the CAD severity scores include duration of T2DM in their analyses. To date, no study has studied the correlation of T2DM duration with SS II. Our analysis found T2DM duration to be a very important factor for predicting the severity of CAD by SS II. Since duration of T2DM is an irreversible factor, intense therapeutic interventions to reduce or prevent cardiovascular complications must be considered early in the diabetic population.

Limitations

Cross-sectional study design and single center data collection are inherent limitations of this study. Evaluation was based on a single set of FPG and HbA1c measurements. A larger study population would have increased the statistical power of the study. SS II 2020 is presently available, but when data collection was started, it had not yet been published. Thus, we could not benefit from using the latest SS algorithm.

Conclusion

Duration of T2DM is a very important factor for assessing the severity of CAD. Unlike earlier studies, FPG and HbA1c did not show significant roles in the non-T2DM population. Keeping in mind the typical Asian Indian phenotype and associated insulin resistance, the duration of T2DM should be given importance apart from T2DM, FPG, and HbA1c when evaluating the burden of cardiovascular disease in this population. Early and intense therapeutic intervention is key to successful reduction and prevention of CAD risk in the T2DM population.

Ethical approval and consent to participate

The ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and the Helsinki Declaration of 1964 and later revisions were followed in all steps of research. All the subjects gave informed consent for the study. The Institutional Review Board approved the study.

Author's contribution

Soumendu Biswas and Anindya Mukherjee contributed equally to this work and are joint first authors. DK, SR, RKS: Concept and design; SB, AM, SC, AC, BS: acquisition of data; SB, AM, SC, DK, SR: interpretation of data, drafting the manuscript; SB, AM, SC, DK, AC, BS, SR, RKS: critical review and final approval of the manuscript.

Funding

The research received no financial support.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 10.08.2021

REFERENCES

1. International Diabetes Federation Guideline Development Group. IDF diabetes atlas. Eighth edition. -UK: IDF;2017. - 150 p. ISBN 978-2-930229-87-4
2. Mohan V, Venkatraman JV, Pradeepa R. Epidemiology of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: The Indian Scenario. Journal of Diabetes Science and Technology. 2010;4(1):158–70. DOI: 10.1177/193229681000400121
3. Forouhi NG, Sattar N, Tillin T, McKeigue PM, Chaturvedi N. Do known risk factors explain the higher coronary heart disease mortality in South Asian compared with European men? Prospective follow-up of the Southall and Brent studies, UK. Diabetologia. 2006;49(11):2580–8. DOI: 10.1007/s00125-006-0393-2
4. Ali MK, Narayan KMV, Tandon N. Diabetes & coronary heart disease: current perspectives. The Indian Journal of Medical Research. 2010;132(5):584–97. PMID: 21150011
5. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J et al. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. New England Journal of Medicine. 2010;362(9):800–11. DOI: 10.1056/NEJMoa0908359

6. Liu Y, Yang Y, Zhu J, Tan H, Liang Y, Li J. Prognostic significance of hemoglobin A1c level in patients hospitalized with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. Cardiovascular Diabetology. 2011;10(1):98. DOI: 10.1186/1475-2840-10-98
7. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009;52(11):2288–98. DOI: 10.1007/s00125-009-1470-0
8. Serruys P, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein A-P et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. EuroIntervention. 2009;5(1):50–6. DOI: 10.4244/EIJV5I1A9
9. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. The Lancet. 2013;381(9867):639–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7
10. Farooq V, Serruys PW, Bourantas C, Vranckx P, Diletti R, Garcia Garcia HM et al. Incidence and multivariable correlates of long-term mortality in patients treated with surgical or percutaneous revascularization in the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. European Heart Journal. 2012;33(24):3105–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs367
11. Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, Farkouh ME, Spertus JA, Cohen DJ et al. Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. The Lancet. 2020;396(10260):1399–412. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32114-0
12. Karakoyun S, Gökdeniz T, Gürsoy MO, Rencüzoğulları İ, Karabağ Y, Altıntaş B et al. Increased Glycated Hemoglobin Level is Associated with SYNTAX Score II in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Angiology. 2016;67(4):384–90. DOI: 10.1177/0003319715591752
13. Kilic A, Baydar O. Relationship Between Fasting Glucose, HbA1c Levels, and the SYNTAX Score 2 in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Angiology. 2021;000331972110146. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/00033197211014678
14. Srinivasan MP, Kamath PK, Bhat NM, Pai ND, Bhat RU, Shah TD et al. Severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Does the timing matter? Indian Heart Journal. 2016;68(2):158–63. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.08.004
15. Calculator.net. Sample Size Calculator. [Internet] Available at: https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html?type=1&cl=95&ci=5&pp=50&ps=&x=84&y=26
16. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
17. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. The Lancet. 2005;366(9491):1059–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
18. Yang J, Zhou Y, Zhang T, Lin X, Ma X, Wang Z et al. Fasting Blood Glucose and HbA1c Correlate With Severity of Coronary Artery Disease in Elective PCI Patients With HbA1c 5.7% to 6.4%. Angiology. 2020;71(2):167–74. DOI: 10.1177/0003319719887655
19. 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Journal of Hypertension. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
20. Misra A. Ethnic-Specific Criteria for Classification of Body Mass Index: A Perspective for Asian Indians and American Diabetes Association Position Statement. Diabetes Technology & Therapeutics. 2015;17(9):667–71. DOI: 10.1089/dia.2015.0007
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
22. Obeid S, Frangieh AH, Räber L, Yousif N, Gilhofer T, Yamaji K et al. Prognostic Value of SYNTAX Score II in Patients with Acute Coronary Syndromes Referred for Invasive Management: A Subanalysis from the SPUM and COMFORTABLE AMI Cohorts. Cardiology Research and Practice. 2018;2018:1–11. DOI: 10.1155/2018/9762176
23. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. The American Journal of Cardiology. 2007;99(4A):6B-14B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.11.002
24. Karrowni W, Li Y, Jones PG, Cresci S, Abdallah MS, Lanfear DE et al. Insulin Resistance Is Associated With Significant Clinical Atherosclerosis in Nondiabetic Patients With Acute Myocardial Infarction. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013;33(9):2245–51. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301585
25. Mossmann M, Wainstein MV, Gonçalves SC, Wainstein RV, Gravina GL, Sangalli M et al. HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2015;7(1):100. DOI: 10.1186/s13098-015-0085-5
26. Gui M-H, Li X, Lu Z-Q, Gao X. Fasting plasma glucose correlates with angiographic coronary artery disease prevalence and severity in Chinese patients without known diabetes. Acta Diabetologica. 2013;50(3):333–40. DOI: 10.1007/s00592-012-0405-2
27. Schinner S, Füth R, Kempf K, Martin S, Willenberg HS, Schott M et al. A progressive increase in cardiovascular risk assessed by coronary angiography in non-diabetic patients at sub-diabetic glucose levels. Cardiovascular Diabetology. 2011;10(1):56. DOI: 10.1186/1475-2840-10-56
28. Qian Y, Lin Y, Zhang T, Bai J, Chen F, Zhang Y et al. The characteristics of impaired fasting glucose associated with obesity and dyslipidaemia in a Chinese population. BMC Public Health. 2010;10(1):139. DOI: 10.1186/1471-2458-10-139
29. Dong X, Zhou L, Zhai Y, Lu B, Wang D, Shi H et al. Impaired fasting glucose and the prevalence and severity of angiographic coronary artery disease in high-risk Chinese patients. Metabolism. 2008;57(1):24–9. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.08.004
30. Fu C-P, Sheu WH-H, Lee W-L, Lee W-J, Wang J-S, Lin S-Y et al. Two-hour post-challenge hyperglycemia, but not fasting plasma glucose, associated with severity of coronary artery disease in patients with angina. PLOS ONE. 2018;13(8):e0202280. DOI: 10.1371/journal.pone.0202280
31. Jiang J, Zhao L, Lin L, Gui M, Aleteng Q, Wu B et al. Postprandial Blood Glucose Outweighs Fasting Blood Glucose and HbA1c in screening Coronary Heart Disease. Scientific Reports. 2017;7(1):14212. DOI: 10.1038/s41598-017-14152-y
32. Arbel Y, Zlotnik M, Halkin A, Havakuk O, Berliner S, Herz I et al. Admission glucose, fasting glucose, HbA1c levels and the SYNTAX score in non-diabetic patients undergoing coronary angiography. Clinical Research in Cardiology. 2014;103(3):223–7. DOI: 10.1007/s00392-013-0641-7
33. Ashraf H, Boroumand MA, Amirzadegan A, Talesh SA, Davoodi G. Hemoglobin A1C in non-diabetic patients: An independent predictor of coronary artery disease and its severity. Diabetes Research and Clinical Practice. 2013;102(3):225–32. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.011
34. Sahal N, Farrag A, Ammar W, Hegab A. Impact of Glycated Hemoglobin Level on Severity of Coronary Artery Disease in Non-Diabetic Patients. Journal of Cardiology & Current Research. 2016;7(4):00258. DOI: 10.15406/jccr.2016.07.00258
35. Mather KJ, Steinberg HO, Baron AD. Insulin resistance in the vasculature. Journal of Clinical Investigation. 2013;123(3):1003–4. DOI: 10.1172/JCI67166

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1799

Burhan Aslan[1], Mehmet Özbek[2], Adem Aktan[3], Bedrettin Boyraz[4], Erhan Tenekecioğlu[5]

[1] Health Science University, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, Turkey

[2] Dicle University, Diyarbakır, Turkey

[3] Mardin State Hospital, Mardin, Turkey

[4] Tatvan State Hospital, Bitlis, Turkey

[5] Bursa Training and research Hospital, Bursa, Turkey

Factors associated with all-cause mortality in patients with coronary artery chronic total occlusions undergoing revascularization (percutaneous coronary intervention or surgery) or medical treatment

Aim	Chronic total occlusion of a coronary artery (CTO) is a predictor of early and late cardiovascular mortality and poor cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. The purpose of this study was to identify predictors of all-cause mortality in CTO patients that underwent invasive treatment.
Material and methods	Patients between 2012 and 2018 with CTO in at least one vessel, as demonstrated by coronary angiography, were included retrospectively in the study. The patients were divided into two groups, an intervention group (percutaneous and surgical revascularization) and a medical group.
Results	A total of 543 patients were studied, 152 females (28%) and 391 males (72%). The median follow-up period was 49 (26–72) mos. A total of 186 (34.2%) patients in the medical group and 357 (65.8%) patients in the invasive therapy group were followed. The 5-yr death rate was observed in 50 (26.9%) patients in the medical group and 53 (14.8%) patients in the intervention group, and it was found to be statistically higher in the medical group (p=0.001). In multivariable analysis, heart failure (odds ratio (OR): 1.92, 95% CI: 1.18-3.14; p=0.01), higher glucose levels (OR: 1.05, 95% CI: 1,02-1.08; p=0.04), lower albumin levels (OR: 0.49, 95% CI: 0.32-0.72; p=0.001), SYNTAX score (OR: 1.03, 95% CI: 1.01-1.05; p=0.001), and CTO (≥2 occluded artery) (OR: 0.42, 95% CI: 0.22-0.72; p=0.01) were independent factors for all-cause mortality.
Conclusion	In comparison to the revascularized group, there was an increase in mortality among CTO patients treated medically. Heart failure, SYNTAX score, albumin, glucose, and CTO (≥2 occluded arteries) were independent risk factors for all-cause mortality.

Keywords CTO; coronary artery disease; mortality; predictors

For citations Burhan Aslan, Mehmet Özbek, Adem Aktan, Bedrettin Boyraz, Erhan Tenekecioğlu. Factors associated with all-cause mortality in patients with coronary artery chronic total occlusions undergoing revascularization (percutaneous coronary intervention or surgery) or medical treatment. Kardiologiia. 2022;62(3):49–55. [Russian: Бурхан Аслан, Мехмет Озбек, Адем Актан, Бедреттин Бойраз, Эрхан Тенекечиоглу. Факторы, связанные со смертностью от всех причин у пациентов с хронической тотальной окклюзией коронарных артерий, подвергающихся реваскуляризации (чрескожное вмешательство или коронарное шунтирование) или медикаментозному лечению. Кардиология. 2022;62(3):49–55]

Corresponding author Burhan Aslan. E-mail:burhanaslndr@gmail.com

Introduction

Despite recent advances in medical treatment and in percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft surgery (CABG), coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Total coronary artery occlusion (CTO) is a complex coronary lesion. It is defined as an atherosclerotic lesion with a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) grade of 0 and that remains completely occluded for at least 3 mos [1].

CTO can be detected incidentally in patients with myocardial infarction or as a result of coronary angiography (CAG). CTO is present in 8–15% of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and in 10–30% of patients undergoing CAG for unstable angina or for non-STEMI [2]. Despite technological advances, the majority of CTO patients are still treated medically, with only 10–15% being revascularized by PCI [3, 4]. CTO treatment improves the quality of life, increases left ventricular (LV) ejection fraction, reduces angina attacks, reduces the need for CABG, and improves tolerance to future myocardial infarction [5–7].

The presence of CTO in STEMI patients is a significant predictor of both early and late cardiovascular mortality

and morbidity [8]. The presence of CTO is closely related to cardiogenic shock, recurrent myocardial infarction, and ischemic stroke as compared to multi-vessel disease and without CTO [8]. According to these findings, the presence of CTO in a non-infarct-related artery is associated with a poor prognosis. It is important to determine the factors that affect the prognosis during the follow-up period and for treatment optimization. Thus, we aimed to determine all-cause mortality predictors in patients with CTO who underwent invasive treatment.

Material and methods

This retrospective and observational study included patients between 2012 and 2018 with CTO evident in at least one vessel after CAG. Only patients who underwent invasive treatment or medical therapy after CAG were included. The demographic characteristics and medical histories of the patients were obtained from the electronic database of the local institution. Patients with a CTO vessel diameter less than 2 mm, those who were unable to be followed up, and those who had unsuccessful interventions were excluded from the study. The study enrolled a total of 543 patients. Laboratory data were obtained from blood samples taken during hospitalization. The ethics committee of our hospital approved the study.

CAG was performed using the Judkins technique via the femoral artery. PCI or CABG was performed in cases where 10% ischemia was identified in the area supplied by an artery by non-invasive tests or in cases of resistant angina pectoris despite medical therapy. A successful PCI intervention was defined as ≤30% residual stenosis and at least grade 2 TIMI flow. A left internal mammary artery graft was used in all CABGs. Patients who did not require invasive therapy or refused an interventional procedure were treated medically. Follow-up data were obtained from the hospital database and from interviews with patients or their families, directly or by phone. The primary endpoint was death dues to all causes.

Statistics

The data were analyzed with SPSS (Statistical Package for Social Science for Windows), version 24. Histograms and the Shapiro-Wilks test were used to verify normal distributions of data. Continuous variables are presented as mean±standard deviation (normally distributed data) or as median and interquartile range (IQR, 25–75%) (non-normally distributed data). Categorical variables are expressed as percentages. A chi-square test was used to compare categorical variables between groups. For normally distributed data, the Mann–Whitney U test was used to analyze differences between the main groups. The Kaplan–Meier procedure was used for survival analysis of the medical and intervention groups. Multivariate logistic regression analyses were performed to determine the predictors of total mortality. P values <0.05 were considered statistically significant.

Table 1. Demographic and laboratory data of the medical and intervention groups

Variables	Medical group, n=186	Intervention group, n=357	p value
Age, yrs	65.82±11.73	61.50±10.47	<0.001
Male	142 (75.1)	249 (69.7)	0.10
Death (in 5 yrs)	50 (26.9)	53 (14.8)	0.001
Hypertension	80 (42.3)	114 (31.9)	0.01
Diabetes mellitus	52 (27.5)	111 (31.1)	0.22
Hyperlipidemia	13 (6.9)	22 (6.2)	0.43
Smoking	54 (28.6)	96 (26.9)	0.37
Renal failure	10 (5.3)	21 (5.9)	0.47
Heart failure	21 (11.1)	32 (9.0)	0.25
Atrial fibrillation	3 (1.6)	3 (0.8)	0.34
Stroke	6 (3.2)	9 (2.5)	0.42
MI	65 (34.4)	116 (32.5)	0.36
CIN	16 (8.5)	27 (7.6)	0.41
Ejection fraction, %	50 (40-60)	50 (40-60)	0.34
WBC, 10^3/ul	8.7 (7.2–10.7)	8.9 (7.3–10.9)	0.61
Hemoglobin, gr/dl	13.4 (12.1–14.8)	13.9 (12.6–15)	0.08
GFR, ml/min	88,5 (72-110)	88 (70-100)	0.92
Glucose, mg/dl	113 (94-149)	117 (95-172)	0.24
Albumin, g/dl	3.5 (3.2–3.8)	3.7 (3.4–3.9)	0.01
Total Cholesterol, mg/dl	170 (145-201)	177 (147-213)	0.21
Triglyceride, mg/dl	132 (90-184)	161 (109-226)	<0.001
LDL, mg/dl	102 (81-126)	99 (75-133)	0.62
HDL, mg/dl	36 (31.7–43)	38 (32-46)	0.03

Data are number (percentage), mean±SD, or median (IQR, 25–75%).
CIN, contrast-induced nephropathy; GFR, glomerular filtration rate; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MI, myocardial infarction; WBC, white blood count.

Results

A total of 543 patients were enrolled in the study, 152 females (28%) and 391 males (72%). The median follow-up period was 49 (26–72) mos. There were 186 (34.2%) patients in the medical group and 357 (65.8%) patients in the invasive therapy group. The median age of the medical group was significantly higher than the other group (p<0.001). There was no significant difference between the follow-up periods for both groups. The demographic and laboratory data of the groups are shown in Table 1.

The 5-yr mortality rate was 50 (26.9%) for the medical group and 53 (14.8%) for the intervention group (p=0.001). The intervention group had a significantly higher rate of CTO lesions in the left anterior descending coronary artery (LAD, p=0.03).

The CTO lesion length and vessel diameter were higher in the intervention group than in the medical group (p=0.001,

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1948

Table 2. Angiographic findings in the medical and intervention groups

Variables	Medical group, n=186	Intervention group, n=357	p value
LAD CTO	66 (34.9)	155 (43.4)	0.03
CX CTO	36 (19)	81 (22.7)	0.19
RCA CTO	105 (55.6)	168 (47.1)	0.03
CTO length> 20mm	89 (47.3)	211 (59.1)	0.01
Blunt stump	68 (36)	151 (42.3)	0.09
Tortuous CTO	73 (38.6)	195 (54.6)	<0.001
Calcification	33 (17.5)	57 (16)	0.36
Long CTO	87 (46.3)	215 (60.2)	0.001
Number of CTO	1: 170 (91.3) 2: 16 (8.7) 3: 0	314 (87.9) 40 (11.2) 3 (0.9)	0.40
Rentrop collateral classification	0: 21 (11) 1: 72 (38.1) 2: 65 (34.4) 3: 31 (16.4)	27 (7.6) 163 (45.7) 107 (30) 60 (16.7)	0.24
Number of coronary stenoses	1: 54 (28.6) 2: 86 (45.4) 3: 49 (25.9)	103 (28.9) 147 (41.1) 107 (30)	0.53
Diameter of CTO, mm	2.5 (2.2-2.9)	2.85(2.4-3.2)	<0.001
SYNTAX score	29 (23-38)	28.5(22,2-35,5)	0.18

Data are number (percentage) or median (IQR, 25–75%).
CTO; chronic total occlusion; CX, circumflex coronary artery; LAD, left anterior descending coronary artery; RCA, right coronary artery.

Table 3. Demographic features of PCI and CABG groups

Variable	PCI group, n=278	CABG group, n=79	p value
Gender (Male)	197 (70.9)	52 (65.8)	0.38
Age, yrs	61.3±10.6	62.1±10.1	0.55
EF, %	49.0±11.4	51.7±9.7	0.09
Death in five years	37 (13.3)	16 (20.3)	0.12
HT	85 (30.6)	29 (36.7)	0.30
DM	80 (28.8)	31 (39.2)	0.07
HL	17 (6.1)	5 (6.3)	0.94
Smoking	75 (27.0)	21 (26.6)	0.94
CRF	17 (6.1)	4 (5.1)	0.72
Heart failure	27 (9.7)	5 (6.3)	0.35
AF	2 (0.7)	1 (1.3)	0.63
CVD	3 (1.1)	6 (7.6)	0.001
MI	106 (38.1)	10 (12.7)	<0.001
PAD	8 (2.9)	4 (5.1)	0.34
CIN	21 (7.6)	6 (7.6)	0.99

Data are number (percentage) or mean±SD. AF, atrial fibrillation; CABG, coronary artery bypass graft; CIN, contrast-induced nephropathy; CRF, chronic renal failure; CVD, cerebrovascular disease; DM, diabetes mellitus; EF, ejection fraction; HL, hyperlipidemia; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; PCI, percutaneous coronary intervention.

Table 4. Laboratory data and angiographic features of PCI and CABG groups

Variable	PCI group, n=278	CABG group, n=79	p value
Hemoglobin, gr/dl	13.8±1.9	13.3±1.8	0.02
GFR, ml/min	83.2±25.1	86.3±25.6	0.43
Albumin, g/dl	3.6±0.42	3.3±0.4	<0.001
Total cholesterol, mg/dl	177.9±49.2	197.5±48.5	0.001
LDL, mg/dl	101±40.1	123.6±42.5	0.001
SYNTAX score	27.8±9.8	30.5±9.2	0.01
LAD lesions	202 (72.7)	79 (100)	<0.001
LAD CTO	117 (42.1)	38 (48.1)	0.34
CX CTO	55 (19.8)	26 (32.9)	0.01
RCA CTO	127 (45.7)	41 (51.9)	0.32
CTO length> 20mm	170 (61.2)	41 (51.9)	0.14
Blunt stump	128 (46)	23 (29.1)	0.01
Tortuose CTO	167 (60.1)	28 (35.4)	<0.001
Calcification	52 (18.7)	5 (6.3)	0.01
Number of the vessel with significant stenosis	1: 98 (35.3) 2: 115 (41.4) 3: 65 (23.3)	5 (6.3) 32 (40.5) 42 (53.2)	<0.001 0.15 0.001
Number of CTO	1: 257 (92.4) 2: 21 (7.6) 3: 0	57 (72.2) 19 (24.1) 3 (3.7)	<0.001 <0.001 0.01
Rentrop collateral classification	0: 23 (8.3) 1: 128 (46) 2: 78 (28.1) 3: 49 (17.6)	4 (5.1) 35 (44.3) 29 (36.7) 11 (13.9)	0.40

Data are number (percentage) or mean±SD. CABG, coronary artery bypass graft; CTO, chronic total occlusion; CX, circumflex coronary artery; GFR, glomerular filtration rate; LAD, left anterior descending coronary artery; LDL, low-density lipoprotein; PCI, percutaneous coronary intervention; RCA, right coronary artery.

Table 5. Results of univariate and multivariate analyses to determine predictors of all-cause mortality

Variable	Univariate analysis	p value	Multivariate analysis	p value
Heart failure	3.27 (2.07–5.18)	<0.001	1.92 (1.18–3.14)	0.01
Albumin	0.33 (0.23–0.48)	<0.001	0.49 (0.32–0.72)	0.001
Glucose	1.23 (1.07–1.40)	<0.001	1.05 (1.02–1.08)	0.04
SYNTAX score	1.06 (1.04–1.07)	<0.001	1.03 (1.01–1.05)	0.001
LAD CTO	1.47 (0.97–2.21)	0.06	–	–
CTO (≥2)	0.48 (0.28–0.84)	0.001	0.42 (0.22–0.72)	0.01
CIN	2.60 (1.56–4.32)	0.001	–	–
GFR	0.98 (0.97–0.99)	<0.001	–	–
Creatinine	1.23 (1.07–1.40)	0.001	–	–
DM	1.56 (1.05–2.32)	0.02	–	–
HT	1,55 (1.05–2.29)	0.02	–	–
CRF	2.49 (1.39–4.45)	0.006	–	–
Hematocrit	0.94 (0.91–0.97)	0.001	–	–

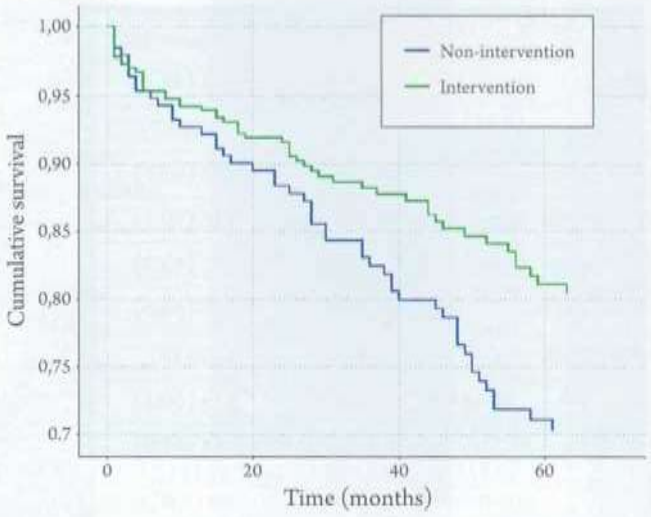
Data are odds ratio (95% confidence interval).
CABG, coronary artery bypass graft; CIN, contrast-induced nephropathy; CTO; chronic total coronary occlusion (≥2 occluded arteries); CRF, chronic renal failure; DM, diabetes mellitus; HL, hyperlipidemia; LAD, left anterior descending coronary artery; PCI, percutaneous coronary interve ntion.

p<0.001, respectively). There was no statistical difference between groups in terms of SYNTAX score (p<0.18). The CAG findings of the groups are shown in Table 2. The overall survival in the 5-yr in the medical group was lower than the intervention group (p=0.02). The Kaplan–Meier curves of the groups are shown in Figure 1.

The intervention group was divided into two groups, PCI and CABG, and the two groups were compared. Demographic features of those groups are presented in Table 3, and laboratory and angiographic findings are presented in Table 4. There was no significant difference between the groups in terms of 5-yr mortality rates. The CABG group had a higher rate of ischemic stroke (p=0.001). Total cholesterol and LDL cholesterol were significantly higher in the CABG group (p<0.001, p=0.001, respectively). SYNTAX score was higher in the CABG group than the PCI group (p=0.01). The CABG group has a higher rate of multi-vessel disease, as well as a higher rate of CTO in two and three vessels (p<0.001, p<0.001, p<0.001, respectively).

In the multivariate regression analysis, heart failure (odds ratio (OR): 1.92, 95% confidence interval (CI): 1.18–3.14; p=0.01), higher glucose levels (OR: 1.05, 95% CI: 1.02–1.08; p=0.04), lower albumin levels (OR: 0.49, 95% CI: 0.32–0.72; p=0.001), SYNTAX score (OR: 1.03, 95% CI: 1.01–1.05; p=0.001), and CTO (≥2 occluded artery) (OR: 0.42, 95% CI: 0.22–0.72; p=0.01) were found as independent factors for all-cause mortality. Results of the multivariate regression analysis is presented in Table 5.

Figure 1. Kaplan–Meier curves displaying survival analysis of medical and intervention groups



Medical treatment: 81.7–95% CI: 75.9–86.3

Interventional treatment: 89.9–95% CI: 86.2–93.6, p=0.02

Discussion

Our main finding was that heart failure, low albumin, high glucose, SYNTAX score, and CTO (≥2 occluded arteries) were independent predictors of all-cause mortality. The 5-yr, all-cause mortality was higher in patients with CTO who were treated medically compared to patients treated with PCI or CABG. There was no statistically significant difference in mortality rates between those who underwent PCI and those who underwent CABG.

CTO interventions have become recently a new area of interest. Patients with LV dysfunction, large ischemic areas (>10%) in noninvasive tests, and symptoms resistant to medical therapy are all candidates for CTO interventions, and the effect of these interventions on the prognosis can only be determined in the presence of such conditions [9–11]. Patients with CTO typically present with stable angina pectoris. In the treatment of patients with chronic coronary syndrome, optimal medical therapy is essential [12]. The long-term effects of CTO intervention on CAD prognosis are not fully understood. While no mortality difference was found between medical and intervention groups in randomized studies [13–16], successful PCI has been shown to have a long-term mortality benefit in observational studies [17–20]. Similarly, in a Japanese study, PCI was applied to patients with CTO, and groups with and without successful reflow were followed for 3 yrs. No difference was detected between these groups for all-cause and cardiac deaths [21].

Godino et al. observed that patients with CTO lesions who were not revascularized had a 500% increase in cardiac mortality compared to those who were revascularized [20]. This benefit was attributed to the preservation or recovery of LV systolic function, as well as a decrease in the incidence of ventricular arrhythmias. In other studies Kirschbaum et al. [22, 23], found improved LV function for 3 yrs after PCI, but an increased frequency of ventricular arrhythmias was observed in patients with CTO. Reduced LV systolic function, renal failure, and diabetes mellitus were identified as effective predictors of mortality in medical group, and mortality rates were comparable between revascularized and medical groups [20]. Similar to that study, in the present study, all-cause mortality was higher in patients with medical treatment. Furthermore, high glucose, a sign of diabetes mellitus or impaired glucose tolerance, and heart failure, which may indicate LV systolic dysfunction, have a negative effect on 5-yr all-cause mortality.

The mortality benefit of any therapy may vary depending on the size of the area fed by the CTO. An increase in the jeopardized myocardial area is associated with poor LV systolic function. This may result in an increase in poor outcomes. In our study, we found that having more than 2 CTOs was an independent predictor of mortality. A previous study found that successful intervention for LAD and right coronary artery (RCA) CTO lesions was associated with

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1948

НОРМАЛИЗАЦИЯ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА[3,4]

СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ[5,6]

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) являются 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 лекарственные 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 миотоническим осложнениям; миотоксичность на фоне применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном; 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 галактозы, 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 в процессе терапии, 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 гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода лечения. Препарат Супрозафен принимают по 1 таблетке один раз в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Супрозафен составляет 5 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 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, 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 гомоцистеина крови. При приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гипергликемия, 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 антацидами, гемфиброзилом и другими гиполипидемическими средствами, ингибиторами транспортных белков, ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), изоферментами цитохрома Р450, фузидиевой кислотой, циклоспорином, эзетимибом, эритромицином, антагонистами витамина К, пероральными контрацептивами/гормон заместительной терапией, пероральными антикоагулянтами, производными тиазолидиндиона (глитазонами), сенестрантами желчных кислот, эстрогенами. **Особые указания*:** перед назначением препарата Супрозафен следует провести лечение для устранения причины вторичной гиперхолестеринемии. Розувастатин. Почечные эффекты: у пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия. Определение креатинфосфокиназы: терапия должна быть прекращена, если уровень КФК значительно увеличен (> 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко усилены 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 печени: 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 наблюдалось легкое или умеренное снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита и уменьшение числа лейкоцитов. Сообщалось о возникновении тромбоцитопении и тромбоцитопатоза у отдельных пациентов, получавших 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 значительном 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 наследственной 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 автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной 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

Инструкция по медицинскому применению препарата Супрозафен от 04.12.2020. **2.** https://grls.rosminzdrav.ru/. **3.** Rohit D and Shankar J. 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 pro le 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:l5125. doi: 10.1136/bmj.l5125.
PMID: 31562117; PMCID: PMC6763755. **6.** Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive ProteinN Engl J Med 2008; 359: 2195-2207.

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

Abbott

lower mortality [24]. We observed that the interventional group had significantly more CTO lesions in the LAD and RCA than the medical group. This finding may help explain the lower mortality in the interventional group.

A high SYNTAX score in CAD patients indicates increased mortality and morbidity [25], and a high SYNTAX score in CTO patients has been linked to 30-day cardiac events and procedural failure [26]. Furthermore, a high SYNTAX score is an indicator of diffuse vascular disease, which may result in poor cardiac outcomes due to extensive myocardial ischemia. In the current study, we found that a high SYNTAX score is an independent predictor of mortality. Low albumin, which is the main component of the prognostic nutritional index, has been associated with in-hospital and long-term mortality in patients with CAD [27]. The nutritional status shows the general condition and integrity of the immune system. In our study, we also found that low albumin was associated with an increase in 5-yr all-cause mortality.

Limitations of the study

This is an observational and retrospective study, and so there are some limitations. Total mortality was reported and cardiac deaths were not specified in our study. Therefore deaths due to other diseases may have led to these results. Another limitation is the difference in the number of patients in study groups. The study population is relatively small, and so large-scale randomized controlled studies are needed.

Conclusion

Compared to the revascularized group, we found an increase in mortality of CTO patients treated medically. Heart failure, SYNTAX score, albumin, glucose, and CTO (≥2 occluded artery) were found to be independent predictors of all-cause mortality. More effort should be made to identify patients who would likely benefit from CTO treatment. Patients with certain risk factors should be followed more closely, and their medical treatment should be optimized.

Funding

The research received no financial support.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 24.11.2021

REFERENCES

1. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, Papafaklis M, Büttner J, Galassi A et al. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the EuroCTO club. EuroIntervention. 2008;4(1):84–92. DOI: 10.4244/EIJV4I1A15
2. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, Witzenbichler B, Guagliumi G, Mockel M et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. European Heart Journal. 2012;33(6):768–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr471
3. Jeroudi OM, Alomar ME, Michael TT, Sabbagh AE, Patel VG, Mogabgab O et al. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary veterans affairs hospital. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2014;84(4):637–43. DOI: 10.1002/ccd.25264
4. Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. American Heart Journal. 1993;126(3 Pt 1):561–4. DOI: 10.1016/0002-8703(93)90404-W
5. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, Ettori F, Fontanelli A, Salemme L et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(10):1672–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00312-7
6. Cheng ASH, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, van Gaal WJ, Karamitsos TD, Neubauer S et al. Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. JACC: Cardiovascular Interventions. 2008;1(1):44–53. DOI: 10.1016/j.jcin.2007.11.003
7. Chung C-M, Nakamura S, Tanaka K, Tanigawa J, Kitano K, Akiyama T et al. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2003;60(3):368–74. DOI: 10.1002/ccd.10641
8. Allahwala UK, Jolly SS, Džavík V, Cairns JA, Kedev S, Balasubramanian K et al. The Presence of a CTO in a Non–Infarct-Related Artery During a STEMI Treated with Contemporary Primary PCI Is Associated With Increased Rates of Early and Late Cardiovascular Morbidity and Mortality: The CTO-TOTAL Substudy. JACC: Cardiovascular Interventions. 2018;11(7):709–11. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.12.005
9. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernández C, Lobo L, Cano S, del Angel JG et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(17):1854–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.038
10. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S et al. Percutaneous Recanalization of Chronically Occluded Coronary Arteries: A Consensus Document: Part I. Circulation. 2005;112(15):2364–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.481283
11. Stone GW, Reifart NJ, Moussa I, Hoye A, Cox DA, Colombo A et al. Percutaneous Recanalization of Chronically Occluded Coronary Arteries: A Consensus Document: Part II. Circulation. 2005;112(16):2530–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583716
12. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2018;391(10115):31–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9
13. Jolicœur EM, Sketch MJ, Wojdyla DM, Javaheri SP, Nosib S, Lokhnygina Y et al. Percutaneous coronary interventions and cardiovascular outcomes for patients with chronic total occlusions. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2012;79(4):603–12. DOI: 10.1002/ccd.23269
14. Lee S-W, Lee PH, Ahn J-M, Park D-W, Yun S-C, Han S et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion: The DECISION-CTO

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1948

Trial. Circulation. 2019;139(14):1674–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313
15. Henriques JPS, Hoebers LP, Råmunddal T, Laanmets P, Eriksen E, Bax M et al. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI: The EXPLORE Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(15):1622–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.744
16. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. European Heart Journal. 2018;39(26):2484–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy220
17. Khan MF, Wendel CS, Thai HM, Movahed MR. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: A meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2013;82(1):95–107. DOI: 10.1002/ccd.24863
18. Niccoli G, De Felice F, Belloni F, Fiorilli R, Cosentino N, Fracassi F et al. Late (3 Years) Follow-Up of Successful Versus Unsuccessful Revascularization in Chronic Total Coronary Occlusions Treated by Drug Eluting Stent. The American Journal of Cardiology. 2012;110(7):948–53. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.025
19. Claessen BEPM, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjauw KD et al. Evaluation of the Effect of a Concurrent Chronic Total Occlusion on Long-Term Mortality and Left Ventricular Function in Patients After Primary Percutaneous Coronary Intervention. JACC: Cardiovascular Interventions. 2009;2(11):1128–34. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.08.024
20. Godino C, Bassanelli G, Economou FI, Takagi K, Ancona M, Galaverna S et al. Predictors of cardiac death in patients with coronary chronic total occlusion not revascularized by PCI. International Journal of Cardiology. 2013;168(2):1402–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.044
21. Yamamoto E, Natsuaki M, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ono K et al. Long-Term Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion (from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2). The American Journal of Cardiology. 2013;112(6):767–74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.004
22. Kirschbaum SW, Baks T, van den Ent M, Sianos G, Krestin GP, Serruys PW et al. Evaluation of Left Ventricular Function Three Years After Percutaneous Recanalization of Chronic Total Coronary Occlusions. The American Journal of Cardiology. 2008;101(2):179–85. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.07.060
23. Nombela-Franco L, Mitroi CD, Fernández-Lozano I, García-Touchard A, Toquero J, Castro-Urda V et al. Ventricular Arrhythmias Among Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients for Primary Prevention: Impact of Chronic Total Coronary Occlusion (VACTO Primary Study). Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012;5(1):147–54. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.968008
24. Claessen BE, Dangas GD, Godino C, Henriques JPS, Leon MB, Park S-J et al. Impact of target vessel on long-term survival after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2013;82(1):76–82. DOI: 10.1002/ccd.24579
25. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T et al. Quantification of Incomplete Revascularization and its Association with Five-Year Mortality in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial Validation of the Residual SYNTAX Score. Circulation. 2013;128(2):141–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803
26. Nagashima Y, Iijima R, Nakamura M, Sugi K. Utility of the SYNTAX score in predicting outcomes after coronary intervention for chronic total occlusion. Herz. 2015;40(8):1090–6. DOI: 10.1007/s00059-015-4323-2
27. Keskin M, Hayıroğlu Mİ, Keskin T, Kaya A, Tatlısu MA, Altay S et al. A novel and useful predictive indicator of prognosis in ST-segment elevation myocardial infarction, the prognostic nutritional index. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017;27(5):438–46. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.01.005

Omer Tasbulak[1], Tugba Aktemur[1], Ahmet Anıl Şahin[2], Ali Riza Demir[1], Arda Guler[1], Cagdas Topel[3], Aysel Turkvatan[3], Hamdi Pusuroglu[4], Mehmet Erturk[1]

[1] University of Health Sciences, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

[2] Istinye University, Faculty of Medicine, Liv Hospital Bahcesehir, Department of Cardiology, Istanbul Turkey

[3] University of Health Sciences, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Department of Radiology, Istanbul, Turkey

[4] University of Health Sciences Basaksehir Cam and Sakura City Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

Association of dipping pattern of blood pressure and atherosclerotic burden of coronary arteries in hypertensive patients

Aim	The aim of this study was to determine the association between the dipping pattern of BP and coronary artery disease in hypertensive patients.
Material and methods	A total of 356 hypertensive patients were included in the study. The results of ambulatory BP monitoring, echocardiography, and coronary computerised tomographic angiography were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups on the basis of their ambulatory BP monitoring: 1) patients with the dipping pattern of BP; 2) patients with the non-dipping pattern (NDP).
Results	Among the 356 patients, 145 were male (40.7%). The smoking status was higher in patients with NDP ($p=0.023$). The statin usage in patients with the dipping pattern was higher in patients with NDP ($p=0.027$). There were no significant differences in the echocardiographic findings. 58.6% of the patients without plaque formation had the dipping pattern of BP ($p<0.05$), however 84.4% of patients with >50% plaque formation had the NDP of BP ($p<0.001$).
Conclusion	The NDP of BP might be related to the increased atherosclerotic process in coronary arteries, and patients with NDP might have an increased atherosclerotic burden for coronary arteries when compared with patients with a dipping pattern.

Keywords	Atherosclerosis; coronary artery disease; dipping pattern; hypertension
For citations	Omer Tasbulak, Tugba Aktemur, Ahmet Anıl Şahin, Ali Riza Demir, Arda Guler, Cagdas Topel et al. Association of dipping pattern of blood pressure and atherosclerotic burden of coronary arteries in hypertensive patients. Kardiologiia. 2022;62(3):56–64. [Russian: Омер Тасбулак, Тугба Актемур, Ахмет Аныл Шахин, Али Риза Демир, Арда Гюлер, Джагдас Топел и др. Взаимосвязь степени ночного снижения артериального давления и выраженности атеросклероза коронарных артерий у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2022;62(3):56–64]

Corresponding author Omer Tasbulak. E-mail: omertasbulak@hotmail.com

Actualization

There is lack of knowledge about the association between the dipping pattern of blood pressure and atherosclerotic process in coronary arteries. This study evaluated the association between pattern of blood pressure and atherosclerotic burden by using coronary computerized tomographic angiography. Non-dipping pattern in blood pressure was found associated with increased atherosclerotic process in coronary arteries. Non-dipping pattern might indicate increased atherosclerotic burden for coronary arteries when compared to the patients with normal dipping pattern.

Introduction

Hypertension is a leading cause of cardiovascular mortality and morbidity. In the current guidelines, hypertension is defined as follows: arterial blood pressure (BP) higher than 140/90 mm Hg; however, there are different cut-off values in certain patient groups, such as patients with diabetes mellitus [1, 2]. BP has a circadian rhythm. In healthy subjects, BP falls by 10% to 20% during the night; this is called the normal dipping pattern. Conversely, if the BP fails to decrease during sleep, this is called the non-dipping pattern (NDP) [3].

Advanced structural vascular disease, i.e., increased vascular resistance and arterial stiffness, as well as increased salt sensitivity and a high-salt diet are the main causes of NDP. NDP is associated with subclinical target organ damage [4, 5]. Guidelines clearly state that nocturnal BP should be carefully controlled in patients with diabetes mellitus. However, this situation is not clear for patients who have other risk factors. Patients with chronic kidney disease

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n2010

or obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) also tend to have a non-dipping pattern, and they have an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality [6, 7]. Thus, according to current research, the NDP is associated with increased left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality, even in patients who do not have diabetes.

Coronary computed tomographic angiography (CTA) is a new, growing technology that provides clinicians with non-invasively obtained, detailed information about the presence, extension, and composition of obstructive and non-obstructive coronary artery disease (CAD) [8]. CTA is recommended for symptomatic patients, but it has also demonstrated increased coronary atherosclerotic burden in asymptomatic patients with high risk factors, such as diabetes, high serum low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, or hypertension [9–11].

In this study, we used CTA to investigate the presence and extent of coronary artery plaque in patients with symptoms associated with ischemic heart disease and with dipping or non-dipping patterns of arterial BP. We also compared these patients in terms of the extent of CAD detected by coronary CTA.

Material and methods

This study was a retrospective, cross-sectional, and single center study. We evaluated the hospital system data of patients with regard to both 24-hr ambulatory BP and coronary CTA. We enrolled 356 patients with similar demographic characteristics who presented with symptoms of ischemic heart disease at our outpatient clinic from January 2017 to September 2021 The demographic and clinical characteristics of the patients were registered and analysed retrospectively. The exclusion criteria were as follows: a previous history of CAD, coronary angiography, myocardial infarction and stroke; signs of heart failure; increased heart rate or absence of sinus rhythm; poor image quality; pregnancy; inability to provide informed consent. The data was statistically analysed as described below. Informed consent was obtained from all patients in accordance with a protocol approved by the local ethics committee (decision number:2021/47).

Demographic data

Height, weight, age and gender data were obtained from the patients' questionnaires. Medical history, current medications, alcohol consumption, and smoking status were registered. Body mass index (BMI) and body surface area (BSA) were calculated. Laboratory records were retrieved from the hospital computer system. When the patients presented with symptoms related to ischemic heart disease, we evaluated the total blood count, creatinine, glucose, hemoglobin A1c, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides and C-reactive protein (CRP) before further evaluations and before non-invasive tests for ischemia.

Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed using an EPIQ 7 ultrasound system (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) for all patient with symptoms of myocardial ischemia. From the echocardiographic data, the left ventricular ejection fraction (EF) was estimated using the biplane Simpson method. Also estimated were the end-diastolic thickness of the interventricular septum (IVS) and of the left ventricular posterior wall (PW) and the end-diastolic antero-posterior diameter of the left atrium (LA).

24-hr ambulatory BP monitoring

As part of the routine evaluation, 24-hr BP monitoring was performed with a Tonoport V Holter system (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). BP was measured every 30 min from 7 am to 12 midnight and every 60 min during from 12 midnight to 7 am. A valid record was considered if there were at least 24 valid BP measurements during the day and at least 6 during the night. If the record was invalid, the patients were asked to undergo a repeat Holter monitoring the following day. The dipping pattern was defined as a 10% reduction in the mean of the systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) during sleep as compared to the mean of the SBP and DBP during the day. All patients were advised to be asleep by approximately 12 midnight.

Coronary CTA image acquisition

Coronary CTA studies were performed using a 320-row CT scanner (Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) with a gantry rotation time of 350 ms and a minimum temporal resolution of 175 ms. Metoprolol was administered orally (50–100 mg depending on the heart rate) 1 hr before the CT acquisition to patients with a heart rate of >65 beats per minute (bpm), unless contraindicated. The scanning technique was performed according to the patient's heart rate. Prospective gating was 70% – 80% for heart rates ≤65 bpm, 30% – 80% for heart rates 66–70 bpm, 30% – 80% for heart rates of 71–74 bpm. Retrospective gating with the ECG dose modulation technique, i.e., decreasing the tube current during the systolic phase of the R-R interval, was used in patients with a heart rate of >75 bpm.

The tube voltage and tube current depended on the BMI of the patients. The tube voltage was 100 kV (BMI<23 kg/m^2), 120 kV (BMI 23–34 kg/m^2) or 135 kV (BMI>35 kg/m^2), and the tube current was 320–580 mA. A total of 60–80 ml of a non-ionic contrast agent (Iohexol, Omnipaque 350 mgI/mL, GE Healthcare Milwaukee, WI) was injected into the antecubital vein. A triphasic injection

protocol for the contrast agent was used. Firstly, 50–70 ml of the contrast agent was injected at an injection rate of 5–6 ml/s followed by 20 ml of 50% contrast/saline with the same injection rate. Subsequently, 25 ml of a saline chaser was injected at a flow rate of 3 ml/s. The scanning delay was determined using a bolus tracking technique by placing the region of interest (ROI) in the ascending aorta and setting the trigger threshold to 180 Hounsfield units (HU). All images were acquired during an inspiratory breath-hold of approximately 5 s. The raw data set was reconstructed at an R-R interval of 75%, with a slice thickness of 0.5 mm and an interval of 0.25 mm, using an iterative reconstruction algorithm. If multiple phases were acquired, additional reconstructions were explored in the case of motion artefacts to obtain images with the least motion artefacts. For processing and evaluation, the images were transferred to a remote workstation with dedicated CTA analysis software (Version 6.4, Vital Images, Minnetonka, Minn., USA).

CT image analysis

The coronary CTA image analysis was performed by two radiologists in consensus, who were experienced in the assessment of the coronary CTA and blinded to the clinical data of the patients. Coronary anatomy was assessed in a standardised manner by dividing the coronary artery tree into 17 segments according to a modified American Heart Association classification system [12]. Using curved planar reconstructions of all coronary arteries, a coronary CTA image analysis was performed. The data were analysed on a segmental, vessel, and patient basis. Firstly, image quality was evaluated subjectively on a per segment basis by using a four-point grading scale. The image quality was classified as excellent (no artefacts present, optimal depiction of coronary arteries), good (minor artefacts present), moderate (substantial artefacts, but luminal assessment possible) and poor (severe artefacts, luminal assessment impossible). The datasets considered to be of poor image quality were excluded from this study. Secondly, the assessable coronary artery segments were screened for the presence of stenosis. Patients were separated into subgroups: patients with ≤50% stenosis and patients with >50% stenosis. In addition, all patients were analysed in terms of plaque morphology. Coronary plaques were classified as non-calcified, calcified, or mixed according to their structure. The plaques were defined as 1-mm² structures within or adjacent to a vessel lumen that could be clearly distinguished from the lumen and the surrounding pericardial tissue. Plaques with no calcification were defined as non-calcified, plaques with >50% of the plaque area occupied by calcified tissue (density ≥130 HU) were defined as calcified, and plaques with ≤50% calcium were defined as mixed [13]. On a per-patient basis, >50% coronary artery stenosis was diagnosed if one or more >50% stenosis was detected, independent of the segmental location (Figure 1).

Figure 1. Figure shows coronary computed tomographic angiography findings of a 49-year-old male with non-dipping pattern of blood pressure

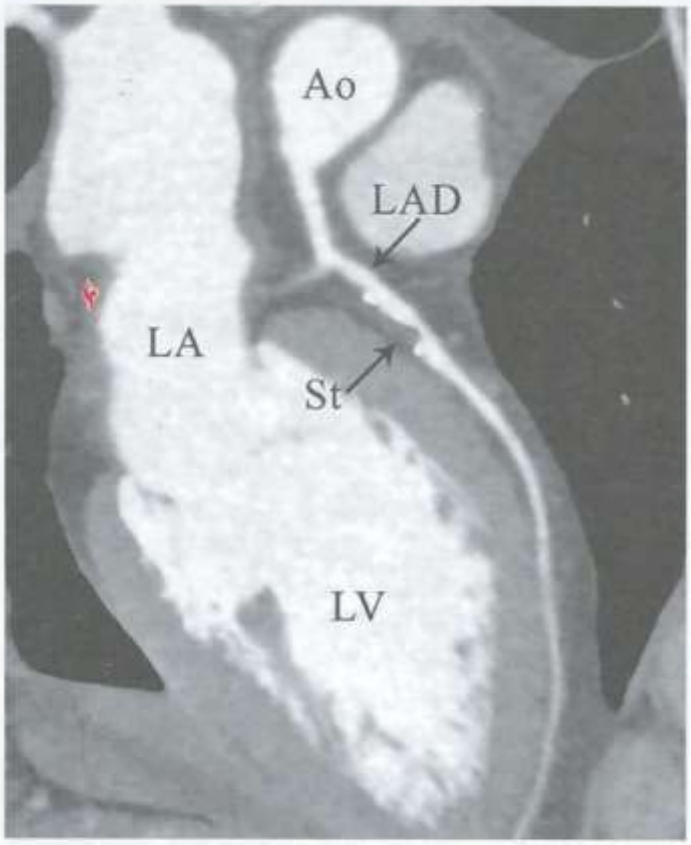


Figure shows a curved planar reconstruction image of the left anterior descending (LAD) artery. The image shows a mixed plaque that causing > 50% stenosis (St) in the proximal LAD. (Ao: aorta, LA: left atrium, LV: left ventricle).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS Version 24.0 program (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Whether the variables show a normal distribution; evaluated using visual (histograms, probability curves) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov's or Shapiro-Wilk tests), normally distributed numerical variables were expressed as mean +- standard deviation (SD), non-normally distributed numerical variables were expressed as median (interquartile range), and categorical variables were expressed as percentages (%). The statistical analysis of the numerical variables between groups was performed with a Student's t-test or a Mann-Whitney U test, and the categorical variables were analysed using a chi-square or Fisher's exact test. A univariable logistic regression analysis was performed. This was followed by a multivariable logistic regression analysis using the variables found to be significant in the univariable analysis to determine the independent predictors of plaque and lesions <50% or ≥50%. A p value of <0.05 was considered significant.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n2010

Table 1. Demographic and clinical data

Variable	Total (N=356)	Dipper (N=179)	Non-dipper (N=177)	p-value
Age, years	62.9±5.8	62.6±5.0	63.2±6.5	0.371
Gender (male)	145 (40.7%)	71 (39.7%)	74 (41.8%)	0.681
Smoking	88 (24.7%)	35 (19.6%)	53 (29.9%)	0.023
Height, cm	165.9±9.0	165.1±9.2	166.7±8.8	0.101
Weight, kg	83.8±15.4	82.5±15.8	85.1±14.9	0.101
BMI, (kg/m2)	30.4±5.0	30.3±5.3	30.6±4.7	0.482
BMI (kg/m^2) <25 (normal weight) 25-30 (over-weight) >30 (obese)	 56 (15.7%) 116 (32.6%) 184 (51.7%)	 31 (17.3%) 63 (35.2%) 85 (47.5%)	 25 (14.1%) 53 (29.9%) 99 (55.9%)	0.278
BSA, (m^2)	1.92±0.20	1.90±0.20	1.94±0.19	0.059
DM	59 (16.6%)	27 (15.1%)	32 (18.1%)	0.447
Heart rate, beats/min	73.5±12.7	72.0±12.0	75.0±13.3	0.119
LV ejection fraction, %	62.7±3.6	62.9±3.6	62.5±3.7	0.364
IVS thickness, mm	11.4±2.0	11.3±2.0	11.6±2.0	0.280
PW thickness, mm	10.6±1.6	10.5±1.6	10.8±1.7	0.084
ACEi or ARB	279 (78.4%)	139 (77.7%)	140 (79.1%)	0.741
CCB	182 (51.1%)	84 (46.9%)	98 (55.4%)	0.111
Beta Blocker	167 (46.9%)	80 (44.7%)	87 (49.2%)	0.399
Diuretic	229 (64.3%)	115 (64.2%)	114 (64.4%)	0.975
Other antihypertensive medication	47 (13.2%)	18 (10.1%)	29 (16.4%)	0.078
Statin	60 (16.9%)	38 (21.2%)	22 (12.4%)	0.027

Data are number (percentage), mean±standard deviation. BMI, body mass index; BSA, body surface area; DM, diabetes mellitus; IVS, interventricular; septum; PW, posterior wall; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker.

Table 2. Laboratory data

Variable	Total (N=356)	Dipper (N=179)	Non-dipper (N=177)	p value
Hemoglobin, g/dl	13.6±1.6	13.8±1.6	13.5±1.7	0.213
Hematocrit, %	41.0±4.6	41.2±4.4	40.8±4.7	0.341
Leukocyte, 10^9/l	7.61±1.94	7.48±1.93	7.74±1.95	0.196
Platelet, 10^9/l	270.5±72.1	268.6±70.8	272.4±73.5	0.614
Neutrophil, mcl	4.50±1.40	4.40±1.40	4.61±1.40	0.152
Lymphocyte, 10^9/l	2.37±0.70	2.36±0.69	2.38±0.70	0.755
Creatinine, mg/dl	0.80±0.22	0.78±0.21	0.81±0.22	0.262
Glucose, mg/dl	100.0 (92.0–116.0)	101.0 (92.5–119.5)	99.5 (92.0–113.5)	0.472
Total Cholesterol, mg/dl	206.0±41.7	203.1±40.0	209.0±43.3	0.184
HDL–C, mg/dl	47.3±12.4	47.1±12.2	47.5±12.6	0.749
LDL–C, mg/dl	128.2±34.0	126.6±32.2	129.8±35.7	0.381
Triglyceride, mg/dl	144 (105–216)	141 (104–203)	146 (107–222)	0.445
HbA1c, %	6.10±1.14	5.98±1.05	6.22±1.22	0.050
CRP, mg/dl	3.3 (1.7–7.2)	2.8 (1.6–5.7)	3.6 (2.0–7.6)	0.022

Data are mean±standard deviation or median (interquartile range). HDL–C, high-density lipoprotein cholesterol; LDC–C, low-density lipoprotein cholesterol; HbA1c, glycated hemoglobin; CRP, C-reactive protein.

Results

Among the 356 patients presenting with stable angina at our outpatient clinic, 145 were male (40.7%); the mean age was 62.9±5.8 yrs. On the basis of their ambulatory BP, the patients were divided into two groups: patients with a dipping pattern and patients with NDP. In all, 179 of the patients had a dipping pattern, and 177 had NDP. The demographic and clinical characteristics of the study participants are presented in Table 1, and their basal laboratory values are presented in Table 2. Age, gender, diabetes mellitus, BMI, and BSA were not significantly different between the two groups; however, the smoking status was significantly higher in patients with NDP (p=0.023). In terms of medications, no significant differences were observed between the two groups except

Table 3. Ambulatory blood pressure

Variable	Total (N=356)	Dipper (N=179)	Non-dipper (N=177)	p value
Office SBP, mmHg	160.2±30.1	157.1±29.1	163.5±31.0	0.045
Office DBP, mmHg	91.2±11.4	90.3±10.7	92.1±12.1	0.145
24-hr SBP, mmHg	144.6±19.5	141.3±19.0	147.9±19.4	0.001
24-hr DBP, mmHg	88.4±13.3	86.9±13.5	89.9±13.0	0.035
Daytime SBP, mmHg	146.4±19.4	144.8±19.4	148.2±19.3	0.099
Daytime DBP, mmHg	90.7±13.6	90.4±14.1	90.9±13.2	0.705
Nighttime SBP, mmHg	138.4±21.4	129.4±18.3	147.6±20.5	<0.001
Nighttime DBP, mmHg	81.7±13.8	76± 11.6	81.7±13.8	<0.001

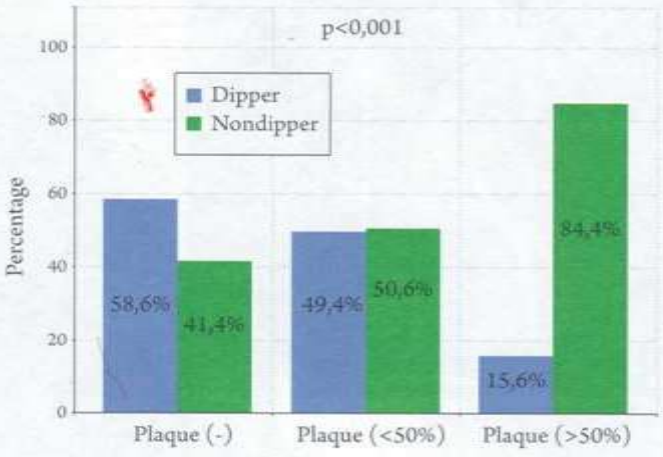
Data are mean±standard deviation. BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Table 4. Findings from coronary computed tomographic angiography

Variable	Total (N=356)	Dipper (N=179)	Non-dipper (N=177)	p value
Plaque	213 (59.8%)	92 (51.4%)	121 (68.4%)	0.001
Plaque >50%	32 (9.0%)	5 (2.8%)	27 (15.3%)	<0.001
Plaque with mixed morphology	110 (30.9%)	38 (21.2%)	72 (40.7%)	<0.001
Calcific plaque	128 (36.0%)	58 (32.4%)	70 (39.5%)	0.160
Non-calcific plaque	89 (25.0%)	39 (21.8%)	50 (28.2%)	0.159
Number of vessel disease				
0 (no vessel disease)	143 (40.2%)	87 (48.6%)	56 (31.6%)	0.005
1-vessel disease	87 (24.4%)	39 (21.8%)	48 (27.1%)	
2-vessel disease	57 (16.0%)	30 (16.8%)	27 (15.2%)	
3-vessel disease	60 (16.9%)	21 (11.7%)	39 (22.0%)	
4-vessel disease	9 (2.5%)	2 (1.1%)	7 (4.0%)	
Plaque number	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.005

Data are number (percentage) or mean (range).

Figure 2. Figure shows the presence of plaque depending on dipping and non-dipping pattern of blood pressure and the rate of stenosis as over 50% or less than 50% in patients depending on dipping and non-dipping pattern of blood pressure



for statins. More patients with the dipping pattern used statins (p=0.027). The echocardiographic findings are listed in Table 1. No significant differences were observed in the transthoracic echocardiographic findings between the dipping and NDP groups.

With respect to the laboratory values, creatinine, cholesterol, and complete blood count were not significantly different between the two groups. Even though the distribution of diabetes and plasma glucose were similar in the two groups, patients with NDP had higher hemoglobin A1c (p=0.05). In addition, participants with NDP had higher levels of C-reactive protein than those in the dipping pattern group (p=0.022).

The ambulatory BP measurements are summarized in Table 3. Office SBP and DBP, 24-hr SBP and DBP, daytime SBP and DBP, and night-time SBP and DBP values were registered. Patients with NDP had increased office SBP (p=0.045). There were no significant differences in daytime SBP (p=0.099) and DBP (p=0.705). In contrast, patients with NDP had increased night-time SBP and DBP (p<0.001). Moreover, the 24-hr SBP and DBP were higher in the NDP group.

The results of coronary CTA are summarized in Table 4. 58.6% of the patients without plaque formation had a BP dipping pattern, and 41.4% had NDP (p<0.05). Moreover, a majority of the patients with >50% plaque formation (84.4%) had a NDP (p<0.001). However, almost 50% of the patients with ≤50% plaque formation had a dipping pattern (Figure 2).

The univariable and multivariable regression analyses were performed to predict plaque formation cause stenosis

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n2010

Table 5. Univariable and multivariable regression analysis: variables that may predict plaque formation cause stenosis less than 50 % in coronary arteries

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age, years	1.113 (1.063-1.165)	<0.001	1.114 (1.061-1.171)	<0.001
Gender (male)	1.574 (1.015-2.440)	0.043	1.111 (0.608-2.033)	0.732
Smoking	1.022 (0.625-1.671)	0.930	-	-
Alchol consuming	2.091 (0.743-5.887)	0.163	-	-
BMI, (kg/m^2)	1.088 (1.040-1.139)	<0.001	1.087 (1.034-1.143)	0.001
DM	1.261 (0.706-2.255)	0.433	-	-
Heart rate, beats/min	1.000 (0.977-1.024)	0.996	-	-
LV Ejection fraction, %	0.952 (0.893-1.014)	0.128	-	-
Nighttime SBP, mmHg	1.015 (1.013-1.026)	0.012	0.999 (0.986-1.011)	0.823
Nondiper, n (%)	2.043 (1.327-3.146)	0.001	2.000 (1.174-3.408)	0.011
Hemoglobin, g/dl	1.057 (0.928-1.204)	0.404	-	-
Leukocytes, 10^9 /l	1.082 (0.967-1.210)	0.167	-	-
Platelets, 10^9/l	1.000 (0.997-1.003)	0.858	-	-
Neutrophils, 10^9/l	1.138 (0.973-1.331)	0.105	-	-
Lymphocytes, 10^9/l	1.084 (0.798-1.472)	0.605	-	-
Creatinine, mg/dl	21.945 (6.266-76.861)	<0.001	17.828 (3.747-84.826)	<0.001
Total cholesterol, mg/dl	1.001 (0.996-1.006)	0.634	-	-
HDL-C, mg/dl	0.985 (0.968-1.002)	0.082	0.988 (0.967-1.008)	0.240
LDL-C, mg/dl	1.000 (0.994-1.006)	0.989	-	-
Triglycerides, mg/dl	1.001 (0.999-1.003)	0.225	-	-
HbA1c, %	1.526 (1.199-1.942)	0.001	1.285 (0.985-1.676)	0.065
CRP, mg/dl	1.099 (0.965-1.055)	0.699	-	-

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DM, diabetes mellitus;
HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HbA1c, glycated hemoglobin; CRP: C-reactive protein.

Table 6. Univariable and multivariable regression analysis: Variables predict 50 % or more plaque formation in coronary arteries

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age, years	1.055 (0.996-1.118)	0.068	1.041 (0.951-1.140)	0.380
Gender (male)	1.512 (0.730-3.130)	0.266	-	-
Smoking	1.958 (0.915-4.188)	0.083	2.132 (0.763-5.955)	0.110
Alchol consuming	1.868 (0.517-6.753)	0.341	-	-
BMI, (kg/m^2)	1.023 (0.953-1.099)	0.528	-	-
DM	2.551 (1.138-5.717)	0.023	-	-
Heart rate, beats/min	1.028 (0.995-1.062)	0.095	1.027 (0.991-1.064)	0.144
LV ejection fraction, %	1.010 (0.909-1.122)	0.855	-	-
Nighttime SBP, mmHg	1.026 (1.009-1.043)	0.002	1.009 (0.986-1.032)	0.466
Nondiper, n (%)	6.264 (2.354-16.672)	<0.001	4.143 (1.237-13.874)	0.012
Hemoglobin, g/dl	0.905 (0.732-1.119)	0.358	-	-
Leukocyte,s 10^9/l	1.153 (0.971-1.370)	0.104	-	-
Platelets, 10^9/l	0.998 (0.982-1.003)	0.414	-	-
Neutrophils, 10^9/l	1.178 (0.928-1.496)	0.177	-	-
Lymphocytes, 10^9/l	1.386 (0.851-2.256)	0.190	-	-
Creatinine, mg/dl	3.203 (0.708-14.491)	0.131	-	-
Total Cholesterol, mg/dl	0.997 (0.988-1.006)	0.519	-	-
HDL-C, mg/dl	0.987 (0.957-1.018)	0.420	-	-
LDL-C, mg/dl	0.997 (0.986-1.008)	0.603	-	-
Triglycerides, mg/dl	1.001 (0.998-1.004)	0.364	-	-
HbA1c, %	1.513 (1.188-1.927)	0.001	1.359 (0.979-1.886)	0.067
CRP, mg/dl	1.004 (0.934-1.079)	0.910	-	-

OR, odds ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DM, diabetes mellitus;
HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; LV, left ventricle;
HbA1c, glycated hemoglobin; CRP: C-reactive protein.

<50% or ≥50% in coronary arteries, and these findings are summarized in Tables 5 and 6. In the univariable and multivariable analyses, respectively, age (p<0.001, p<0.001), serum creatinine (p<0.001, p<0.001), BMI (p<0.001, p<0.001), and NDP (p<0.001, p=0.011) were the variables that predicted plaque formation cause stenosis <50%. NDP was the only variable that predicted stenosis ≥50% in both the univariable (p<0.001) and in the multivariable (p=0.012) regression analysis.

Discussion

This study explored the association between the coronary artery plaque burden detected by CTA and the dipping pattern of BP. We found that the plaque burden was significantly higher in patients with the NDP. Additionally, patients with NDP had significantly higher plaque formation, which caused >50% stenosis in their coronary arteries.

According to Tadic et al. [14], nocturnal hypertension or NDP is associated with subclinical target organ damage, and a reverse dipping pattern, i.e., higher daytime BP than night-time BP, is a predictor of cardiovascular mortality and morbidity. Thus, office BP measurement or even 24-hr Holter monitoring is not always sufficient to detect hypertension. Thus, monitoring of night-time BP has been suggested for more accurate detection and treatment of hypertension and, thus, for preventing cardiovascular mortality and morbidity.

As mentioned above, subclinical target organ damage can occur in patients with NDP. This damage can include increased carotid intima-media thickness, left ventricular hypertrophy, and macro- and microvascular dysfunction, and this damage can occur in different risk groups [15–17]. Erdogan et al. [18] hypothesized that NDP can be a result of decreased dilator response of vascular structures. This clinical situation may lead to a decreased coronary flow reserve. Hence, left ventricle hypertrophy could make a major contribution to microvascular coronary dysfunction in patients with NDP. Hence, no significant difference was observed in the coronary flow reserve between the dipping group and the NDP group, unless the left ventricle was hypertrophied. Our study is unique in that our patient group had similar findings in terms of the interventricular septal thickness, and we focused specifically on the coronary flow and the atherosclerotic burden of the patients with different dipping patterns. Note that, as mentioned above, echocardiographic parameters, and other comorbid diseases might be associated with different dipping patterns in hypertensive patients. Thus, our patient groups were similar when compared with each other in terms of comorbid diseases, echocardiographic findings and body mass index, which might directly determine the association of the outcomes in the CTA and BP pattern differences between the groups.

To evaluate the atherosclerotic burden and the presence of plaque formation, we used coronary CTA. As a result of progress in scanner technology, coronary CTA allows non-invasive visualization of the coronary artery lumen. This has led to improved spatial resolution through thinner slice collimation and to increased temporal resolution through faster gantry rotation. Owing to these developments, coronary CTA has become a robust technology for coronary imaging. A recently published study demonstrated excellent diagnostic accuracy for the evaluation of the obstructive (>50%) CAD when using a 320-row CT scanner [19]. In this study, a negative predictive value of 100% and a diagnostic accuracy of 95% were reported for the detection of >50% stenosis. The authors reported that no patients with significant CAD were missed using the 320-row CTA. Furthermore, the excellent negative predictive value on the segment, vessel and patient basis suggested that coronary CTA might be particularly valuable in the exclusion of significant CAD. Due to these findings and other research data, we used our findings on coronary CTA and evaluated the atherosclerotic burden of every patient.

Some studies have reported the association of the atherosclerotic plaque burden in different groups of hypertensive patients. Costa et al. [20] reported that participants with white coat hypertension had a higher coronary atherosclerotic burden than participants who had normal arterial BP. In another study, Cuspidi et al. [21] evaluated NDP and atherosclerosis, along with evaluating atherosclerosis with carotid atherosclerosis. They concluded that NDP is associated with atherosclerosis, and controlling BP, particularly at night, prevents the progression of vascular damage. They also mentioned that evidence between NDP and CAD is scarce. Meanwhile, Choi et al. [22] showed that NDP is associated with coronary calcification in patients with chronic kidney disease.

The reverse dipping pattern is a specific variant of NDP that shows a higher night-time BP, as compared to daytime values, and it is associated with a higher incidence of CAD. However, the reverse dipping pattern is not associated with increased carotid intima thickness [23]. Aksit et al. showed that patients with NDP tend to have more slow-flow phenomenon than patients with dipper pattern despite having a normal coronary angiogram [24]. These two studies demonstrated that NDP is associated not only with macrovascular changes in coronary arteries, but also with microvascular changes. However, to date there had been no data that directly shows the association between epicardial coronary artery stenosis and NDP. The current study fulfilled this lack of data, and it confirmed that patients having NDP tend to develop coronary artery stenosis as compared to patients with a dipping pattern.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n2010

To the best of our knowledge, this study is the first to compare patients with a dipping pattern and those with NDP in terms of coronary artery stenosis. It also provided detailed information about why such patients should be screened for coronary artery stenosis. In the regression analysis, this study demonstrated that absence or presence of NDP is the only parameter which can predict plaque formations <50% or ≥50%, respectively. This result shows that NDP an important risk factor for CAD. Thus, this study may enlighten clinicians about the importance of NDP assessment. Patients with NDP require strict control of other coronary artery risk factors, such as serum cholesterol levels and smoking status. However, additional information is required about nocturnal BP in certain patient groups, namely those with chronic kidney disease or OSAS.

Conclusion

Our study determined that subclinical damage related to NDP in BP might affect the atherosclerotic process in coronary arteries, and patients with NDP might have higher atherosclerotic burden for coronary arteries as compared to patients with a dipping pattern. Therefore, clinicians should bear in mind that the pattern of BP in hypertensive patients might be a sign of CAD in these patient populations.

Study limitations

This was a single-center, retrospective study, and the number of participants was small. Since it was a retrospective study, and it included a specific subgroup of patients with indications for CTA that suggested CAD, this may have affected the generalizability of the results. Furthermore, coronary CTA has its limitations. Further imaging techniques, such as intravascular ultrasound or optical coherence tomography, may be required to confirm the coronary atherosclerosis burden. Additionally, we do not have long-term follow-up data of the patients, and hence we cannot comment about the endpoints of their CAD.

Funding

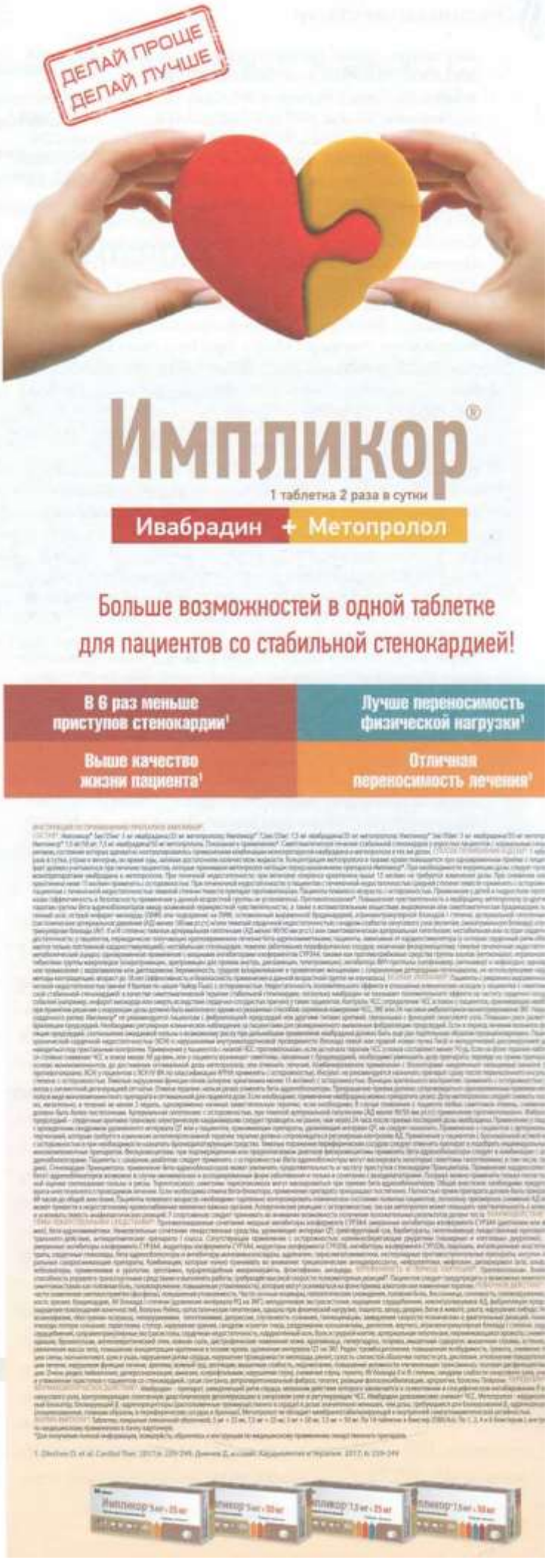
This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 22.01.2022

REFERENCES

1. 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European So-



ciety of Hypertension. Journal of Hypertension. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):e13–115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065
3. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. Hypertension. 2018;71(6):997–1009. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971
4. Albert BB, de Bock M, Derraik JGB, Brennan CM, Biggs JB, Hofman PL et al. Non-Dipping and Cardiometabolic Profile: A Study on Normotensive Overweight Middle-Aged Men. Heart, Lung and Circulation. 2016;25(12):1218–25. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.012
5. Mezue K, Isiguzo G, Madu C, Nwuruku G, Rangaswami J, Baugh D et al. Nocturnal Non-dipping Blood Pressure Profile in Black Normotensives Is Associated with Cardiac Target Organ Damage. Ethnicity & Disease. 2016;26(3):279–84. DOI: 10.18865/ed.26.3.279
6. Pusuroglu H, Somuncu U, Bolat I, Akgul O, Ornek V, Yıldırım HA et al. Galectin-3 is associated with coronary plaque burden and obstructive sleep apnoea syndrome severity. Kardiologia Polska. 2017;75(4):351–9. DOI: 10.5603/KP.a2016.0185
7. Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruayma S, Mizuno M, Yuzawa Y et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2003;18(3):563–9. DOI: 10.1093/ndt/18.3.563
8. Villadsen PR, Petersen SE, Dey D, Zou L, Patel S, Naderi H et al. Coronary atherosclerotic plaque burden and composition by CT angiography in Caucasian and South Asian patients with stable chest pain. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2017;18(5):556–67. DOI: 10.1093/ehjci/jew085
9. Medakovic P, Biloglav Z, Padjen I, Pristas I, Jukic M, Zuvela F et al. Quantification of coronary atherosclerotic burden with coronary computed tomography angiography: adapted Leaman score in Croatian patients. The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2018;34(10):1647–55. DOI: 10.1007/s10554-018-1376-3
10. Mrgan M, Funck KL, Gaur S, Øvrehus KA, Dey D, Kusk MW et al. High burden of coronary atherosclerosis in patients with a new diagnosis of type 2 diabetes. Diabetes and Vascular Disease Research. 2017;14(6):468–76. DOI: 10.1177/1479164117728014
11. Rodriguez K, Kwan AC, Lai S, Lima JAC, Vigneault D, Sandfort V et al. Coronary Plaque Burden at Coronary CT Angiography in Asymptomatic Men and Women. Radiology. 2015;277(1):73–80. DOI: 10.1148/radiol.2015142551
12. Austen W, Edwards J, Frye R, Gensini G, Gott V, Griffith L et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation. 1975;51(4 Suppl):5–40. DOI: 10.1161/01.CIR.51.4.5
13. Yun C-H, Schlett CL, Rogers IS, Truong QA, Toepker M, Donnelly P et al. Association between diabetes and different components of coronary atherosclerotic plaque burden as measured by coronary multidetector computed tomography. Atherosclerosis. 2009;205(2):481–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.015
14. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Isolated Nocturnal Hypertension: What Do We Know and What Can We Do? Integrated Blood Pressure Control. 2020;13:63–9. DOI: 10.2147/IBPC.S223336
15. Androulakis E, Papageorgiou N, Chatzistamatiou E, Kallikazaros I, Stefanadis C, Tousoulis D. Improving the detection of preclinical organ damage in newly diagnosed hypertension: nocturnal hypertension versus non-dipping pattern. Journal of Human Hypertension. 2015;29(11):689–95. DOI: 10.1038/jhh.2015.5
16. Sasaki N, Ozono R, Edahiro Y, Ishii K, Seto A, Okita T et al. Impact of non-dipping on cardiovascular outcomes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Clinical and Experimental Hypertension. 2015;37(6):449–53. DOI: 10.3109/10641963.2015.1057833
17. Gong S, Liu K, Ye R, Li J, Yang C, Chen X. Nocturnal dipping status and the association of morning blood pressure surge with subclinical target organ damage in untreated hypertensives. The Journal of Clinical Hypertension. 2019;21(9):1286–94. DOI: 10.1111/jch.13641
18. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim I, Ulus T, Bilgi M et al. Coronary flow reserve in dipper and non-dipper hypertensive patients. Blood Pressure. 2005;14(6):345–52. DOI: 10.1080/08037050500356550
19. de Graaf FR, Schuijf JD, van Velzen JE, Kroft LJ, de Roos A, Reiber JHC et al. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the non-invasive evaluation of significant coronary artery disease. European Heart Journal. 2010;31(15):1908–15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp571
20. Costa C, de Araújo Gonçalves P, Ferreira A, Pitta ML, Dores H, Cardim N et al. White-coat hypertension during coronary computed tomography angiography is associated with higher coronary atherosclerotic burden. Coronary Artery Disease. 2017;28(1):57–62. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000424
21. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Non-dipping pattern and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Hypertension. 2016;34(3):385–92. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000812
22. Choi HY, Lee CJ, Lee JE, Yang HS, Kim HY, Park HC et al. Loss of nighttime blood pressure dipping as a risk factor for coronary artery calcification in nondialysis chronic kidney disease. Medicine. 2017;96(26):e7380. DOI: 10.1097/MD.0000000000007380
23. Guo Q, Lu X, Gao Y, Zhang J, Yan B, Su D et al. Cluster analysis: a new approach for identification of underlying risk factors for coronary artery disease in essential hypertensive patients. Scientific Reports. 2017;7(1):43965. DOI: 10.1038/srep43965
24. Aksit E, Gursul E, Aydin F, Samsa M, Ozcelik F. Non-dipper hypertension is associated with slow coronary flow among hypertensives with normal coronary angiogram. Cardiovascular Journal of Africa. 2017;28(1):14–8. DOI: 10.5830/CVJA-2016-045

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n2010

Остроумова О. Д.[1,2], Остроумова Т. М.[2], Араблинский А. В.[1,3], Буторов В. Н.[1], Кочетков А. И.[1]

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

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

[3] ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Актуальные вопросы улучшения прогноза у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт

В настоящее время доказавшим свою эффективность и постулируемым в международных клинических рекомендациях подходом к профилактике повторных инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является назначение антикоагулянтной терапии, причем все приоритеты отданы прямым пероральным антикоагулянтам. Обширная доказательная база свидетельствует о преимуществах ривароксабана перед прочими представителями класса в вопросе вторичной профилактики инсульта при ФП, причем это сочетается с оптимальным профилем безопасности. Терапия ривароксабаном может обеспечить наиболее благоприятный прогноз за счет профилактики повторного инсульта при ФП, снижения темпов прогрессирования поражения почек и замедления скорости атеросклеротического поражения сосудистого русла. Важным преимуществом ривароксабана является однократный прием препарата в сутки, что важно в контексте частого наличия когнитивных нарушений у больных этой категории, и может позволить улучшить приверженность, а значит и достичь ожидаемого профиля эффективности терапии. Таким образом, ривароксабан может рассматриваться как препарат выбора для вторичной профилактики инсульта при ФП.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; вторичная профилактика; прямые пероральные антикоагулянты; ривароксабан

Для цитирования Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Arablinsky A.V., Butorov V.N., Kochetkov A.I. Modern issues of improving the prognosis in patients with atrial fibrillation after ischemic stroke. Kardiologiia. 2022;62(3):65–72. [Russian: Остроумова О.Д., Остроумова Т.М., Араблинский А.В., Буторов В.Н., Кочетков А.И. Актуальные вопросы улучшения прогноза у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ишемический инсульт. Кардиология. 2022;62(3):65–72]

Автор для переписки Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых частых нарушений ритма сердца: по данным анализа базы данных Global Health Data [1], в мире 37,6 млн человек страдают ФП. Распространенность ФП за последние 20 лет увеличилась на 33%: расчетный уровень заболеваемости в 2017 г. (403 случая на 1 млн жителей) был на 31% выше, чем соответствующий показатель в 1997 г. Согласно прогнозам, абсолютное бремя ФП может увеличиться более чем на 60% к 2050 г. [1]. Наличие ФП ассоциировано с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нарушения когнитивных функций, а также развития инсульта [1, 2]. Более 90% всех тромбоэмболических осложнений при ФП приходится на ишемический инсульт (ИИ) [2]. Инсульт при ФП связан с высоким риском смерти и развития инвалидности [3, 4]. Так, в популяционном исследовании C. Marini и соавт. [3] (3 530 пациентов с ИИ, из них ФП у 24,6%) наличие ФП было ассоциировано с высокой летальностью в течение 30 дней (32,5%; 95% доверительный интервал [ДИ] 29,3–35,6) и 1 года (49,5%; 95% ДИ 46,2–52,8) после ИИ. По данным анализа Европейского многоцентрового регистра [4] (4 462 пациента, в том числе 803 пациента с ФП), каждый третий пациент с ФП умирал в течение 3 мес после инсульта, а риск развития инвалидности после инсульта у пациентов с ФП увеличивался на 43% по сравнению с таковым у пациентов без ФП (отношение шансов – ОШ 1,43; 95% ДИ 1,13–1,80). Кроме того, ФП была независимым предиктором нарушений речи (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,27–1,80), тяжелых двигательных нарушений, вплоть до тетраплегии (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,39–1,98) и комы (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,32–2,30).

Распространенность повторных инсультов у пациентов с ФП также выше, чем у пациентов без ФП. Так, в исследовании C. Marini и соавт. [3] повторные ИИ у пациентов с ФП встречались статистически значимо чаще, чем у участников без ФП (6,6 и 4,4% соответственно; $p<0,05$). Согласно данным анализа Российского регистра [5], доля больных с ФП, перенесших повторный инсульт, составляет 27,5%. При этом

по сравнению с первым ИИ, повторный инсульт у больных с ФП характеризовался увеличением доли кардиогенной эмболии как причины инсульта до 70,7%, что, по мнению авторов, обусловлено недостаточным назначением пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [5]. Сходные результаты были получены при анализе госпитальных и амбулаторных регистров РЕКВАЗА (3 169 пациентов с ФП, средний возраст 70,9±10,7 года, 43,1% мужчин, период наблюдения 2–6 лет): ПОАК на амбулаторном этапе получали лишь 13,3% пациентов, а на госпитальном – 58,0% [6]. Наконец, по данным международного регистра GARFIELD-AF [7], наличие ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе у пациентов с ФП ассоциировано с увеличением риска смерти от всех причин (отношение рисков – ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,48), сердечно-сосудистой (СС) смертности (ОР 2,17; 95% ДИ 1,80–2,63), а также повторных инсультов и системных эмболий (ОР 2,17; 95% ДИ 1,80–2,63).

Согласно действующим Российским клиническим рекомендациям по лечению ФП 2020 г. [2], пациентам с ФП, перенесшим ИИ или ТИА на фоне приема ПОАК, рекомендовано оценить и оптимизировать приверженность к лечению, что может предотвратить повторные инсульты. По данным клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов 2020 г. [8], для улучшения прогноза у пациентов с ФП, в том числе перенесших ИИ/ТИА, применяется так называемый алгоритм ABC. Под «A» подразумевается антикоагулянтная терапия и профилактика инсульта (Anticoagulation/Avoid stroke), под «B» – контроль симптомов (Better symptom management), а под «C» – контроль сочетанных заболеваний и факторов риска развития ССЗ (Cardiovascular and Comorbidity optimization). Следует подчеркнуть, что по данным как отечественных [2], так и зарубежных клинических рекомендаций [8–10], для профилактики повторного инсульта у пациентов с неклапанной формой ФП рекомендуется отдать предпочтение прямым ПОАК (ППОАК), а не антагонистам витамина К (АВК) или ацетилсалициловой кислоте.

В соответствии с алгоритмом ABC пациенты с ФП и инсультом в анамнезе нуждаются в комплексном подходе к лечению, поскольку многие из них могут иметь сопутствующие ССЗ и другие заболевания. Так, по данным регистра РЕКВАЗА, у 73,9% пациентов с ФП было сочетание 3 ССЗ и более, а у 68,8% имелись хронические некардиальные заболевания [6]. Соответственно, ППОАК у пациента с ФП, перенесшего инсульт, должен не только снижать риск повторного инсульта, но и уменьшать риск коронарных осложнений, ухудшения функции почек, а также обладать доказанным профилем безопасности и удобным режимом дозирования.

Исходя из изложенного, целью настоящего обзора был анализ имеющихся данных о возможности улучшения прогноза на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, перенесших инсульт.

Снижение риска развития повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

По данным анализа международного регистра GARFIELD-AF [11], риск развития повторного инсульта у пациентов с ФП увеличен в 2,14 раза (95% ДИ 1,79–2,56). Для пациентов с ФП характерен высокий риск развития повторного тромбоэмболического осложнения в течение первых 90 дней после перенесенного инсульта [12]. Так, в проспективном многоцентровом когортном исследовании RAF, в которое были включены 1029 пациентов с ФП и острым ИИ, оценивали риск рецидива ишемических осложнений и тяжелых геморрагических осложнений в ранний период после инсульта (90 дней) и их связь с режимом антикоагулянтной терапии и временем ее начала после инсульта, а также изучали факторы риска развития повторных инсультов и геморрагических осложнений. После ИИ 14,7% больных получали низкомолекулярные гепарины (НМГ), 37,1% – АВК, 12,1% – ППОАК, а 36,0% – НМГ с переходом на терапию АВК. В конце периода наблюдения у 7,6% участников развились ИИ/ТИА/системные эмболии (СЭ), у 3,6% – клинически проявляющиеся внутричерепные кровоизлияния, а у 1,4% – тяжелые внечерепные кровоизлияния. Пациенты, получавшие ПОАК, имели меньше ишемических событий (6,4 и 10,6% соответственно; p=0,023) в отсутствие статистически значимых различий по частоте развития геморрагических осложнений (5,4 и 3,8% соответственно; p=0,31) по сравнению с пациентами, не получавшими ПОАК. При анализе сроков назначения ПОАК авторы пришли к выводу, что назначение ПОАК в сроки 4–14 дней от начала инсульта было ассоциировано со статистически значимым снижением риска рецидива ишемических и тяжелых геморрагических осложнений в течение первых 90 дней после ИИ по сравнению с началом лечения ранее 4-го или после 14-го дня от момента начала ИИ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,93). Однако у пациентов с более крупными инфарктами мозга (оценка по шкале инсульта Национального института здоровья – National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS >15 и/или с наличием поражения, охватывающего всю территорию артериального бассейна или >1 сосудистого бассейна) целесообразно отложить начало терапии ПОАК на бо-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1992

лее поздние сроки (после 14 дней) от начала инсульта, поскольку у них выше риск геморрагической трансформации ИИ [10].

Оценка профилей эффективности и безопасности ППОАК по сравнению с АВК в профилактике повторного инсульта проведена в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ): RE-LY (исследование по оценке применения дабигатрана при ФП) [13], ARISTOTLE (исследование по оценке применения апиксабана при ФП) [13], ENGAGE AF-TIMI 48 (исследование по оценке применения эдоксабана при ФП, на январь 2022 г. не зарегистрирован в РФ по данным Государственного реестра лекарственных средств) [14] и ROCKET AF (исследование по оценке применения ривароксабана при ФП) [15].

По данным анализа Европейского общества по борьбе с инсультом [9], в который были включены все 4 РКИ, применение ППОАК у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе было ассоциировано со статистически значимым уменьшением риска развития геморрагического инсульта (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,29–0,64) и смерти от любой причины (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,80–0,95) по сравнению с использованием АВК, в то время как их профиль эффективности в профилактике ИИ статистически значимо не различался. Среди препаратов из группы ППОАК определенным преимуществом в профилактике повторного инсульта у пациентов с ФП может обладать ривароксабан (Ксарелто®). Так, наибольшая доля пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе была включена именно в исследование ROCKET AF (52%) [15], в то время как в РКИ RE-LY [16] доля таких участников составляла 20%, а в исследование ARISTOTLE – 19% [13]. Кроме того, в исследовании ROCKET AF [15] принимали участие пациенты с ФП, имеющие сопутствующие факторы риска развития ИИ (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет 2-го типа, заболевание периферических артерий – ЗПА, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, инфаркт миокарда – ИМ в анамнезе), что соответствует типичному профилю российского пациента с ФП, согласно данным регистра РЕКВАЗА [6]. Профиль безопасности ривароксабана у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе был сопоставим с таковым варфарина: у пациентов, получавших ривароксабан, отмечена сопоставимая частота больших кровотечений (ОР 0,97; 95% ДИ 0,79–1,19), а также внутричерепных (ОР 0,74; 95% ДИ 0,47–1,15) и смертельных (ОР 0,54; 95% ДИ 0,29–1,00) [15].

Поскольку РКИ, в которых бы напрямую сравнивались профили эффективности и безопасности имеющихся ППОАК, не проводились, интересными представляются результаты исследования REAF-FIRM (Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack) [17]. Работа представляла собой ретроспективный анализ базы данных US Truven MarketScan с целью сравнения показателей эффективности и безопасности ривароксабана (n=5208), апиксабана (n=2514) и дабигатрана (n=1962) с показателями эффективности и безопасности варфарина во вторичной профилактике инсульта или СЭ у пациентов с ФП в клинической практике. Первичной конечной точкой оценки эффективности было уменьшение риска повторного ИИ и внутричерепного кровоизлияния. Авторы не выявили статистически значимого влияния апиксабана (ОР 0,70; 95% ДИ 0,33–1,48) и дабигатрана (ОР 0,53; 95% ДИ 0,26–1,07) на риск комбинированной первичной конечной точки по сравнению с варфарином, в то время как на фоне применения ривароксабана риск развития ИИ/внутричерепного кровоизлияния был на 55% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,29–0,72; p=0,001) ниже, чем при приеме варфарина. Риск развития ИИ изолированно по сравнению с АВК статистически значимо не различался при приеме апиксабана или дабигатрана (ОР 0,79; 95% ДИ 0,37–1,72 и ОР 0,60; 95% ДИ 0,28–1,27 соответственно; p≥0,18), а на фоне приема ривароксабана он был ниже на 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,29–0,79; p<0,004). Таким образом, применение ривароксабана по сравнению с варфарином было связано со статистически значимо меньшим риском развития ИИ и внутричерепных кровотечений, в то время как на фоне других ППОАК подобных взаимосвязей выявлено не было.

Снижение риска развития осложнений, ассоциированных с атеросклерозом

Использование ППОАК снижает смертность от всех причин у пациентов с ФП, но для улучшения прогноза необходимо более глубокое понимание причин смерти пациентов с ФП, получающих ПОАК. Так, A. Gómez-Outes и соавт. [18] провели мета-анализ 4 РКИ, в которых ППОАК сравнивались с АВК, для анализа наиболее частых причин смерти пациентов с ФП. Авторы выявили, что 46% летальных исходов было обусловлено ССЗ (внезапная смерть, угрожающие жизни нарушения ритма, ИМ, ХСН), в то время как доля смертей вследствие ИИ или СЭ составляла около 6%. У пациентов с ФП, перенесших инсульт, отмечалась схожая картина. В частности, в ретроспективном анализе базы данных US IMB MarketScan [19] (77 752 пациента с ФП и ишемической болезнью сердца – ИБС, ЗПА, инсультом/ТИА или ≥3 другими факторами риска, такими как сахарный диабет, диабе-

тическая нефропатия, АГ, пожилой возраст (≥65 лет для мужчин и ≥70 лет для женщин), стеноз сонных артерий, гиперхолестеринемия, курение) изучалась частота развития сердечно-сосудистых осложнений – ССО (смерть, ИМ или ИИ) за 4 года наблюдения. Авторы выявили, что частота развития ССО, в том числе у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе, возрастала по мере увеличения суммарной балльной оценки по шкале CHA2DS2VASC (p<0,0001). Кроме того, ИБС – одно из наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП: по данным регистров РЕКВАЗА, у 78,8% российских пациентов с ФП имеется сопутствующая ИБС [6], которая может увеличивать риск развития ИМ у таких пациентов до 5 раз [20]. Соответственно, при выборе ППОАК у пациента с ФП, перенесшего инсульт, наряду с профилем эффективности в отношении профилактики повторного инсульта необходимо также ориентироваться на возможности препарата снижать риск развития коронарных осложнений. Согласно результатам нескольких метаанализов РКИ [21, 22], среди ППОАК только прием ривароксабана по сравнению с варфарином, эноксапарином или плацебо был ассоциирован с уменьшением риска развития ИМ/острого коронарного синдрома (ОКС) на 22% [21], ИМ на 18% [22] и ОКС на 19% у широкой группы больных, получавших антикоагулянты по разным показаниям [23]. В то же время терапия дабигатраном сопровождалась увлечением риска развития ИМ/ОКС, а терапия апиксабаном не оказывала влияния на этот риск и была сопоставима с группой контроля. В ретроспективном анализе US Market Scan [24] сравнивали показатели эффективности ривароксабана и варфарина в отношении целого ряда ССО у 8 303 пациентов с ФП и сопутствующими ИБС/ЗПА. На фоне применения ривароксабана по сравнению с варфарином отмечено статистически значимо большее снижение относительного риска первичной конечной точки (ИИ/ИМ/ампутация или операция реваскуляризации артерий нижних конечностей) на 32%, а также риска ампутации или операций реваскуляризации артерий нижних конечностей на 56%. Наконец, в РКИ, включавшем 97 пациентов с ФП (период наблюдения 52 нед), на фоне терапии ривароксабаном в дозе 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с варфарином наблюдалось статистически значимо менее выраженное увеличение размеров атеросклеротических бляшек (0,2 и 14,6 мм^3 соответственно; p=0,035) [25]. Представленные данные свидетельствуют о возможности дополнительного (помимо снижения риска развития инсульта) влияния терапии ривароксабаном на другие возможно фатальные ССО как в коронарном (снижение риска развития ИМ/ОКС), так и в периферическом (снижение риска ампутации/реваскуляризации конечности) сосудистом русле. В свете повышенного риска развития ССО и смерти у пациентов с ФП благоприятное влияние ривароксабана на сердечно-сосудистые исходы позволяет рассматривать его как антикоагулянт выбора при ФП.

Взаимосвязь нарушения функции почек и риска возникновения инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Имеются данные, что наличие хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ФП повышает риск развития инсульта почти на 50%. Так, авторы Датского когортного исследования [26] оценивали риск развития осложнений у пациентов с ФП с нетерминальной стадией ХБП (n=3 587) или ХБП, требующей заместительной терапии (n=901), по сравнению с пациентами с ФП без заболеваний почек (n=127 884). По сравнению с пациентами с ФП без ХБП у пациентов с ФП и нетерминальной стадией ХБП, а также ХБП, требующей заместительной терапии, имелся повышенный риск развития инсульта и СЭ (ОР 1,49; 95% ДИ 1,38–1,59; p<0,001 и ОР 1,83; 95% ДИ 1,57–2,14; p<0,001 соответственно). Кроме того, у многих пациентов с ФП может развиваться прогрессирующее ухудшение функции почек. Согласно данным программы исследований CHARM [27] (7 599 пациентов с ХСН, в том числе 2 527 пациентов с ФП, период наблюдения 26 мес), у 44,0% пациентов с ФП имелись умеренные (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м^2) или тяжелые (СКФ 15–30 мл/мин/1,73 м^2) нарушения функции почек в конце периода наблюдения, в то время как на начальном визите они были отмечены лишь у 25% участников.

Улучшить прогноз у пациента с ФП, уменьшив риск снижения функции почек, в том числе достижения терминальной стадии ХБП, требующей проведения хронического гемодиализа или трансплантации почек, возможно при применении терапии ривароксабаном. Так, в ретроспективном анализе базы данных US Market Scan (72 599 пациентов с ФП, которым впервые были назначены ривароксабан или варфарин) [28] применение ривароксабана по сравнению с варфарином ассоциировалось со снижением риска развития острого повреждения почек – ОПП на 19% (95% ДИ 13–25) и прогрессирования до ХБП V стадии/необходимости в гемодиализе на 18% (95% ДИ 9–26). Кроме того, темпы снижения функции почек у пациентов с ФП при применении ривароксабана могут быть ниже, чем при приеме варфарина. Так, в другом анализе базы данных OptumLabs Data Warehouse [29] изучалось влияние апиксабана, дабигатрана, ривароксабана

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1992

по сравнению с варфарином на почечные исходы: снижение расчетной СКФ (рСКФ) ≥30%, удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови, ОПП (госпитализация или посещение отделения неотложной помощи с кодом диагноза, соответствующим ОПП, в качестве основного или сопутствующего) и почечную недостаточность (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2, проведение трансплантации почки или долгосрочного гемодиализа). На фоне применения ривароксабана по сравнению с варфарином отмечались статистически значимо меньшие риски трех из четырех оцениваемых исходов: снижения рСКФ на ≥30% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,62–0,87; p<0,001), удвоения концентрации креатинина в сыворотке крови (ОР 0,46; 95% ДИ 0,28–0,75; p<0,01) и ОПП (ОР 0,69; 95% ДИ 0,57–0,84; p<0,001). При этом на фоне терапии дабигатраном по сравнению с варфарином были меньше риски двух показателей из четырех: снижения рСКФ на ≥30% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,56–0,93; p=0,01) и ОПП (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,77; p<0,001), а терапия апиксабаном не была связана с влиянием на почечные исходы у пациентов с ФП. На основе результатов данного исследования, в обновлении Американских рекомендаций по ведению пациентов с ФП 2019 г. среди Ха фактора упоминание о возможности снижения риска неблагоприятных почечных исходов приведено только для ривароксабана [30].

Когнитивные нарушения и приверженность к лечению у пациентов с ФП, перенесших инсульт

Когнитивные нарушения могут выявляться у более чем 50% пациентов, перенесших инсульт [31]. По данным пятилетнего наблюдения С. В. Вербицкой и соавт. [32] (350 пациентов, перенесших инсульт, 49% мужчин, средний возраст 65±17,7 года), у 62% пациентов на начальном визите выявлялись умеренные, а у 21% – выраженные когнитивные нарушения (легкая или умеренная деменция). Через 1 год наблюдения доля пациентов с выраженными когнитивными нарушениями увеличилась до 23,2%, через 3 года – до 29,5%, а через 5 лет – уже до 34,5%. Собственно ФП является независимым фактором риска когнитивных нарушений, причем как до развития инсульта, так и после него [33, 34]. В перекрестном когортном исследовании ARIC-NCS [34] когорты пожилых пациентов с ФП (n=6 432; 661 пациент с ФП) наличие ФП на начальном визите ассоциировалось с увеличением частоты когнитивных нарушений на 28% (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,04–1,56) и деменции на 11% (ОШ 2,25; 95% ДИ 1,64–3,10). К факторам, способствующим развитию когнитивных нарушений у пациентов с ФП, относятся ишемия и гипоперфузия коры головного мозга, развитие субклинических микроэмболий и церебральных микрокровоизлияний, провоспалительные процессы и генетические особенности [33].

Взаимосвязь терапии ППОАК и риска когнитивных нарушений у пациентов с ФП изучена недостаточно. В анализе 2 баз данных US Market Scan и Optum Clinformatics [35] прием ППОАК по сравнению с приемом варфарина ассоциировался со статистически значимо меньшим риском развития деменции.

Клиническая значимость когнитивных нарушений у пациентов с ФП заключается в их негативном влиянии на приверженность длительной терапии ППОАК и дальнейшей реабилитации. В результате несостоятельность вторичной профилактики может приводить к повторным инсультам с более тяжелой клинической картиной [31].

Одним из важных факторов, которые потенциально могут повысить приверженность к лечению, особенно при наличии когнитивных нарушений, является более простой режим приема препарата. По данным отечественного исследования [36] (118 больных с ФП в возрасте от 45 до 88 лет и 66 человек без ФП – контрольная группа), большинство пациентов с ФП нерегулярно принимают лекарственные средства. Среди причин нерегулярного приема лекарственных препаратов большее число пациентов с ФП, чем в контрольной группе, отмечали слишком большое количество таблеток (94,9 и 84,8% соответственно; p=0,02), неудобный (частый) прием таблеток; кроме того, пациент с постинсультными когнитивными нарушениями часто забывает принимать таблетки [31], что также является одной из основных причин низкой приверженности к лечению. Поэтому для увеличения приверженности к лечению у пациента с ФП, перенесшего инсульт, важно подобрать препарат с однократным режимом дозирования. Так, в канадском исследовании [37] изучались предпочтения пациентов с ФП (n=266) и врачей (n=178), связанных с однократным и двукратным приемом ПОАК для профилактики инсульта. У пациентов, которым был назначен однократный прием ПОАК (ривароксабан или варфарин), отмечалась лучшая приверженность к терапии; такие пациенты с меньшей вероятностью рассматривали возможность прекращения терапии ПОАК. Данное исследование показало также, что однократный прием лекарственного средства является гораздо более важным фактором для пациента, чем для лечащего врача (p<0,001). Пациенты с ФП, получающие ППОАК, также предпочитают однократный режим приема препарата [38].

В проспективном наблюдательном исследовании среди пациентов с ФП/трепетанием предсердий в воз-

расте ≥75 лет [39] нарушения режима, дозы и схемы приема препаратов чаще наблюдались при двукратном приеме ППОАК (дабигатрана и апиксабана), чем при однократном режиме дозирования (ривароксабан). Кроме того, для ППОАК с двукратным приемом (дабигатран и апиксабан) кратность приема нарушалась в 27,7 и 28,7% случаев соответственно, а при однократном приеме (ривароксабан) – в 1,1%.

Особенности применения и дозирования ривароксабана в наибольшей степени отвечают потребностям пациентов с ФП, перенесшим инсульт. Среди зарегистрированных в РФ ППОАК Ксарелто® является единственным препаратом, выпускаемым в календарной упаковке, которая может помочь не пропустить прием препарата или не принять его по ошибке дважды, что может позволить сохранить высокие показатели эффективности и безопасности назначенной терапии [40]. Кроме того, только Ксарелто® имеет однократный режим дозирования (согласно инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457, Эликвис® 5 мг ЛП-002007, 2,5 мг ЛП-001475, Прадакса® 150 мг ЛП-000872, 110 мг ЛСР-007065/09), который может способствовать формированию высокой приверженности к терапии [41].

Ксарелто® также может быть рациональным выбором у пациентов с ФП, имеющих нарушения глотания, которые встречались более чем у 50% пациентов, перенесших инсульт, причем у 11–13% они сохранялись даже спустя 6 мес после инсульта [42]. Таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой и жидкой пищей (согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457), что имеет практическое значение для пациентов, испытывающих затруднение при глотании.

Заключение

Таким образом, высокий риск развития повторного инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий диктует необходимость своевременной вторичной профилактики с использованием прямых пероральных антикоагулянтов. Согласно имеющимся данным литературы, применение прямых пероральных антикоагулянтов, в частности ривароксабана, может улучшить прогноз у пациента с фибрилляцией предсердий и инсультом в анамнезе. Ввиду широкой распространенности сопутствующих атеросклеротических заболеваний и поражения почек у пациентов с фибрилляцией предсердий, целесообразным представляется выбор препарата, который оказывает положительное влияние и на эти риски. Кроме того, крайне важно оценить наличие у пациента когнитивных нарушений, поскольку они могут влиять на приверженность к лечению. С позиции повышения приверженности пациента к лечению, особенно с учетом высокой распространенности когнитивных нарушений у пациентов, перенесших инсульт, представляется целесообразным использовать максимально простые режимы дозирования препаратов, предпочтительнее один раз в сутки.

Публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР» 02.2022 (PP-XAR-RU-0900-1).

Статья поступила 18.01.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. International Journal of Stroke. 2021;16(2):217–21. DOI: 10.1177/1747493019897870
2. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):190–260. [Russian: Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):190-260]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
3. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R et al. Contribution of Atrial Fibrillation to Incidence and Outcome of Ischemic Stroke: Results From a Population-Based Study. Stroke. 2005;36(6):1115–9. DOI: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a
4. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P et al. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe: Data From a Multicenter Multinational Hospital–Based Registry (The European Community Stroke Project). Stroke. 2001;32(2):392–8. DOI: 10.1161/01.STR.32.2.392
5. Geraskina L.A., Alieva M.M., Fonyakin A.V., Maximova M.Yu., Garabova N.I., Burzhunova M.G. Recurrent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: frequency, heterogeneity, prevention. Atherothrombosis. 2020;2:7–16. [Russian: Гераскина Л.А., Алиева М.М., Фонякин А.В., Максимова М.Ю., Гарабова Н.И., Буржунова М.Г. Повторный ишемический инсульт при фибрилляции предсердий: частота, гетерогенность, профилактика. Атеротромбоз. 2020;2:7-16]. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-2-7-16
6. Loukianov M.M., Andreenko E.Yu., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G. et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):888–98. [Russian: Лукьянов М.М., Андреенко Е.Ю., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(6):888-98]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-12-01
7. Hacke W, Bassand J-P, Virdone S, Camm AJ, Fitzmaurice DA, Fox KA et al. Prior stroke and transient ischemic attack as risk factors for subsequent stroke in atrial fibrillation patients: A report

from the GARFIELD-AF registry. International Journal of Stroke. 2020;15(3):308–17. DOI: 10.1177/1747493019891516
8. 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
9. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kõrv J, Lal A et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. European Stroke Journal. 2019;4(3):198–223. DOI: 10.1177/2396987319841187
10. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021;52(7):e364–467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375
11. Bassand J-P, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. PLOS ONE. 2018;13(1):e0191592. DOI: 10.1371/journal.pone.0191592
12. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S et al. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. Stroke. 2015;46(8):2175–82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008891
13. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. The Lancet Neurology. 2012;11(6):503–11. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3
14. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD et al. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). Stroke. 2016;47(8):2075–82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013540
15. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. The Lancet Neurology. 2012;11(4):315–22. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X
16. Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. The Lancet Neurology. 2010;9(12):1157–63. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X
17. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. Stroke. 2017;48(8):2142–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017474
18. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(23):2508–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
19. Miao B, Hernandez AV, Roman YM, Alberts MJ, Coleman CI, Baker WL. Four-year incidence of major adverse cardiovascular events in patients with atherosclerosis and atrial fibrillation. Clinical Cardiology. 2020;43(5):524–31. DOI: 10.1002/clc.23344
20. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. Journal of the American Heart Association. 2016;5(5):e003347. DOI: 10.1161/JAHA.116.003347
21. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
22. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Coronary Artery Disease. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
23. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. British Journal of Clinical Pharmacology. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
24. Coleman CI, Baker WL, Meinecke A-K, Eriksson D, Martinez BK, Bunz TJ et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. 2020;6(3):159–66. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz047
25. Lee J, Nakanishi R, Li D, Shaikh K, Shekar C, Osawa K et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. Am Heart J. 2018 Dec;206:127-130. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.08.00726.
26. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. New England Journal of Medicine. 2012;367(7):625–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594
27. Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, O'Meara E, Solomon SD, Granger CB et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. European Journal of Heart Failure. 2016;18(9):1162–71. DOI: 10.1002/ejhf.614
28. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, Bunz TJ, Meinecke A-K, Eriksson D et al. Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2019;25:107602961986853. DOI: 10.1177/1076029619868535
29. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
30. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland 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
31. Bogolepova A.N. Post-stroke cognitive impairment and treatment options. Medical Council. 2015;5:24–7. [Russian: Боголепова А.Н. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности их коррекции. Медицинский Совет. 2015;5:24-7]
32. Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A., Kozlov V.V., Kabaeva A.R. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(1):37–42. [Russian: Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.Р. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37-42]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
33. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M. Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):105–10. [Russian: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):105-10]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110

34. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, Soliman EZ, Shah AJ, O'Neal WT et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). Journal of the American Heart Association. 2017;6(7):e006014. DOI: 10.1161/JAHA.117.006014
35. Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, Claxton JS, Norby FL, Chamberlain AM et al. Association of Oral Anticoagulant Type With Risk of Dementia Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Journal of the American Heart Association. 2018;7(21):e009561. DOI: 10.1161/JAHA.118.009561
36. Kachkovskiy M.A., Krasnoslobodskaya O.V. Adherence to drug therapy in patients with atrial fibrillation. RUDN journal of Medicine. 2010;4:229–33. [Russian: Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010;4:229-33]
37. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
38. Wilke T, Meinecke A-K, Schaefer B, Buchwald S, Eriksson D, Müller S. Patient Preferences for Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Stroke Prevention: A Multicountry Discrete Choice Experiment. Cardiology Research and Practice. 2019;2019:5719624. DOI: 10.1155/2019/5719624
39. Turov A.N., Panfilov S.V., Tschiglinzeva O.V. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):10–8. [Russian: Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):10-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-20-07
40. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does Packaging with a Calendar Feature Improve Adherence to Self-Administered Medication for Long-Term Use? A Systematic Review. Clinical Therapeutics. 2011;33(1):62–73. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.02.00341.
41. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.
42. González-Fernández M, Ottenstein L, Atanelov L, Christian AB. Dysphagia after stroke: an overview. Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports. 2013;1(3):187–96. DOI: 10.1007/s40141-013-0017-y

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1992

Духин О. А.[1,2], Калинская А. И.[1,2], Шпектор А. В.[1], Васильева Е. Ю.[1,2]

[1] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[2] ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений

Тромбин является ключевым регулятором системы гемостаза. Кроме того, он принимает активное участие в прогрессировании различных системных заболеваний, в том числе атеросклероза. Имеется большое количество полученных в экспериментальных и клинических исследованиях данных о вовлечении тромбина в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с этим перспективными представляются вопросы регуляции активности тромбина. Кроме того, актуален вопрос о возможности использования биомаркеров активности тромбина в качестве предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС. В данном обзоре литературы рассмотрены основные моменты функционирования тромбина в нормальных физиологических условиях, его роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, имеющиеся тесты оценки его функциональной активности, а также проводится обсуждение основных клинических исследований по оценке эффективности ингибиторов тромбина и блокаторов рецепторов, активируемых протеазами.

Ключевые слова Сердечно-сосудистые заболевания; тромбин; атеросклероз

Для цитирования Dukhin O.A., Kalinskaya A.I., Shpektor A.V., Vasilieva E.Yu. The role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. Kardiologiia. 2022;62(3):73–81. [Russian: Духин О.А., Калинская А.И., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Кардиология. 2022;62(3):73–81]

Автор для переписки Духин Олег Арменович. E-mail: Dukhin.o@yandex.ru

Гемостаз является одной из наиболее сложно устроенных систем в организме человека. Несмотря на то что первые попытки объяснить процессы тромбообразования предпринимались еще античными врачами, в течение многих веков свертывание крови представляло собой загадку для клиницистов. В 1904 г. П. Моравиц [1] сформулировал первую теорию свертывания, включавшую превращение протромбина в тромбин под воздействием иона кальция, что служит катализатором для образования фибрина из фибриногена. В 1964 г. Р. Макфарлейн, Э. Дэви и О. Ратнофф [2, 3] предложили каскадную модель гемостаза, в основе которой лежит разделение процессов свертывания крови на внутренний и внешний пути, объединяющиеся в дальнейшем. В течение нескольких десятилетий данная теория являлась основной, поскольку прекрасно объясняет процессы, наблюдаемые in vitro [4]. Однако по мере расширения знаний об отдельных ферментах системы гемостаза становилось все более очевидным, что данное разделение не совсем точно отражает процессы, протекающие in vivo. Это послужило толчком к разработке клеточной теории гемостаза, принимающей во внимание не только плазменные факторы свертывания крови, но и тромбоциты, активно участвующие в тромбообразовании [5].

В настоящее время накоплено большое количество данных о тесном вовлечении гемостаза в реализацию различных острых и хронических воспалительных заболеваний [6]. Особое место в этом ряду принадлежит атеросклерозу, который, несмотря на активное изучение, остается одной из наиболее грозных проблем, стоящих перед современной медициной. Появляется все больше сведений об активном вовлечении гемостаза и иммунной системы в развитие и прогрессирование атеросклероза [7, 8].

В связи с этим все большее значение приобретает изучение отдельных участников каскада свертывания крови, которые могут служить потенциальными терапевтическими мишенями. В этом ряду одна из главных ролей отводится тромбину – одному из ключевых ферментов системы гемостаза. Его «классическая» роль состоит в осуществлении основной реакции коагуляционного каскада: конверсии фибриногена в фибрин. Тромбин участвует в целом спектре процессов, таких как активация тромбоцитов, регуляция активности противосвертывающей системы крови и фибринолиза, реализация воспалительной реакции, взаимодействие с эндотелием [9]. Кроме того, существуют сведения об активном участии тромбина в развитии и прогрессировании различных системных заболеваний помимо атеросклероза, таких как сахарный диабет, болезнь Альцгеймера [10, 11].

Цель

Цель обзора литературы – рассмотрение вопросов функционирования тромбина в физиологических условиях, его роли в развитии и прогрессировании атеросклероза и острого инфаркта миокарда (ОИМ), а также клинические аспекты применения препаратов, влияющих на его активность.

Строение и функции тромбина в нормальном гемостазе

Тромбин относится к классу сериновых протеаз. Синтез протромбина также происходит в несколько этапов: сначала от препро-протромбина удаляется сигнальный пептид, в результате чего образуется про-протромбин (рис. 1, адаптировано по [9]). В дальнейшем он подвергается ряду конформационных изменений, что приводит к образованию протромбина, секретируемого в кровь [9].

В процессе коагуляционного каскада протромбин переводится в тромбин комплексом, получившим название «протромбиназа». Он состоит из активированного фактора X (ФXa), активированного фактора V (ФVa), анионных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов и ионов кальция.

Молекула протромбина состоит из N-концевого Gla-домена, двух кринг-доменов и С-терминального сериноподобного концевого домена, содержащего активный центр сериновой (трипсиноподобной) протеазы.

Также молекула тромбина обладает несколькими дополнительными экзосайтами (гепаринсвязывающий сайт, фибриногенсвязывающий сайт) [12].

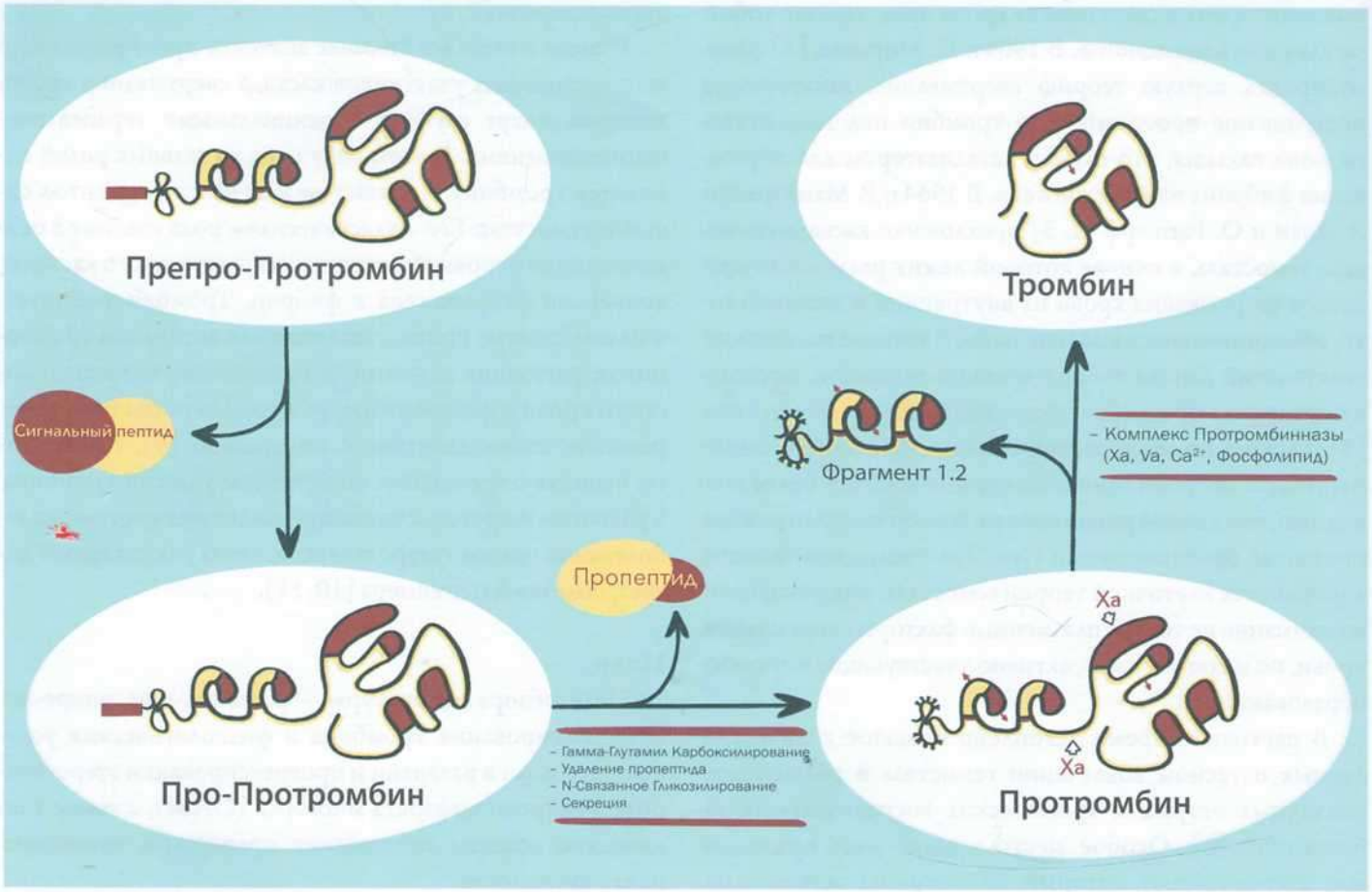
Особое строение молекулы тромбина обусловливает его многофункциональность. Наиболее известная «классическая» функция тромбина состоит в осуществлении реакции перевода фибриногена в фибрин. Примечательно, что первичное образование тромбина протекает довольно медленно, однако, образовавшись, тромбин путем формирования положительной обратной связи посредством активации факторов V, VIII и XI ускоряет ее почти в 300 тыс. раз. Помимо этого происходит активация ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (ТАИФ) [13].

Также тромбин стимулирует агрегацию тромбоцитов посредством прямой активации тромбоцитарных рецепторов, активируемых протеазами (PAR-1,4), а также расщепления гликопротеина V [14].

Наконец, тромбин принимает участие в стабилизации образовавшегося тромба посредством активации фактора XIII (фибринстабилизирующего фактора), а также ингибировании ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом-1) [15].

Одновременно с образованием фибринового сгустка происходит активация противосвертывающей системы, в которой тромбин также принимает активное участие, активируя ось протеина С, расщепляющего факторы свертывания V и VIII [16]. Кроме того, тромбин осуществляет свою антикоагулянтную функцию посредством формирования комплекса тромбин–антитромбин III.

Рисунок 1. Биосинтез протромбина и образование тромбина



ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1968

Таким образом, в физиологических условиях тромбин реализует множество функций и является ключевым ферментом системы гемостаза.

Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и острого инфаркта миокарда

Помимо своих основных функций, связанных с гемостазом, тромбин принимает активное участие в реализации воспаления. Провоспалительный эффект тромбина реализуется через PAR-рецепторы [17]. Эти рецепторы экспрессируются многими клетками организма: тромбоцитами, клетками эндотелия, астроцитами, нейронами. В настоящее время известно 4 типа PAR (PAR 1–4) [18, 19]. Их активация тромбином приводит к протеолизу внутриклеточного N-амино-конца рецептора, что приводит к активации различных внутриклеточных путей передачи сигнала (MAP-киназа, фосфолипаза С, циклооксигеназа-2). Краткая характеристика этих рецепторов приведена в табл. 1.

Накоплено большое количество данных об активном участии тромбина во всех стадиях развития атеросклеротической бляшки.

На ранних стадиях атеросклероза тромбин стимулирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [20]. Миграция лейкоцитов в область атеросклеротической бляшки реализуется за счет матриксного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и различных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1β, ИЛ-6, альфа-фактора некроза опухоли – THF-α), выработка которых также стимулируется тромбином [21, 22]. Кроме того, тромбин вносит вклад в экспонирование эндотелием молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, фактора Виллебранда), служащих субстратом для адгезии лейкоцитов [21]. Существуют также сведения о тромбинопосредованной индукции экспрессии тканевого фактора (ТФ) [23].

Кроме того, имеются сведения о стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток под воздействием тромбина [24]. Наконец, тромбин усиливает аккумуляцию липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в гладкомышечных клетках атеросклеротической бляшки [25].

Таблица 1. Краткая характеристика PAR

Рецептор	Клетки, экспрессирующие данный рецептор	Функции
PAR-1	• Тромбоциты • Эндотелий • Гладкомышечные клетки • Лейкоциты	• Агрегация тромбоцитов • Воспаление • Ангиогенез • Ремоделирование тканей • Онкогенез
PAR-2	• Эндотелий • Гладкомышечные клетки • Лейкоциты	• Воспаление • Ангиогенез • Онкогенез
PAR-3	• Тромбоциты • Эндотелий	• Агрегация тромбоцитов (?)
PAR-4	• Тромбоциты • Эндотелий • Гладкомышечные клетки • Лейкоциты	• Агрегация тромбоцитов • Воспаление

Одновременно тромбин оказывает влияние на активацию тромбоцитов посредством активации PAR-1,4. Активация тромбоцитов, во-первых, ведет к их большей агрегации, во-вторых, способствует секреции целого спектра цитокинов, таких как RANTES, тромбоцитарный фактор-4 (PF-4), NAP-2, которые в дальнейшем усиливают локальную воспалительную реакцию в бляшке [8, 22].

Существенную роль в развитии атеросклеротической бляшки играет неоангиогенез. Кровоизлияние в бляшку – один из патофизиологических вариантов развития острого коронарного синдрома (ОКС). Участие тромбина в васкуляризации бляшки продемонстрировано как in vitro, так и in vivo [26]. Тромбин стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтина-2 [27].

В ряде работ продемонстрирован эффект ингибирования активности тромбина на распространенность атеросклероза в экспериментальных моделях [28]. Например, использование специфического ингибитора тромбина мелагатрана у $ApoE^{-/-}$ мышей существенно замедляло прогрессирование атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий; кроме того, в ходе эксперимента отмечались признаки стабилизации бляшки [29].

Таким образом, ввиду активного вклада тромбина в патогенез атеросклероза, вопрос о возможности его использования в качестве потенциальной антиатерогенной мишени требует дальнейших исследований.

Методы определения концентрации и активности тромбина и их роль в клинической практике

В настоящее время в клинической практике доступно большое количество тестов, позволяющих напрямую или опосредованно судить о функциональной активности тромбина. Наиболее распространенные тесты будут рассмотрены далее.

Тест генерации тромбина

Этот тест служит интегральным показателем гемостаза. Наиболее часто используемым тестом является калиброванная автоматическая тромбограмма, позволяющая измерять различные параметры кинетики тромбина: время инициации свертывания крови, пиковую концентрацию тромбина, время достижения максимального количества тромбина, эндогенный тромбиновый потенциал (количество тромбина, образованного в плазме за промежуток времени) [30].

Повышение пиковой концентрации тромбина продемонстрировано у пациентов с ОКС как непосредственно во время события, так и спустя 3 и 6 мес [31]. Данные

наблюдения согласуются и с результатами исследования GLAMIS, в котором продемонстрирована повышенная генерация тромбина у пациентов, перенесших ОИМ [32]. В исследовании M. Attanasio и соавт. [33] повышенные уровни эндогенного тромбинового потенциала служили независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Повышенная генерация тромбина была описана также у пациентов с ИБС [34].

В то же время, согласно результатам исследования LURIC, более высокие уровни эндогенного тромбинового потенциала плазмы ассоциированы с более низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и маркерами дисфункции эндотелия (sICAM-1, sVCAM-1) у пациентов с ИБС [35]. Таким образом, окончательное место теста генерации тромбина в стратификации риска развития ССО предстоит определить.

Агрегация тромбоцитов, индуцированная тромбином

Измерение агрегации тромбоцитов является удобным маркером реактивности тромбоцитов. Наиболее распространенные методики – оптическая и импедансная агрегометрия, основное различие между которыми состоит в методике эксперимента. Оптическая агрегометрия основана на регистрации изменения светопропускания раствора при добавлении к нему различных индукторов агрегации тромбоцитов, в то время как при импедансной агрегометрии регистрируется изменение электрического сопротивления между электродами, на которые осуществляется налипание тромбоцитов под воздействием индукторов [36].

Для оценки активности агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, в качестве индуктора наиболее часто применяется пептид, активирующий рецептор тромбина-6 (Thrombin receptor agonist peptide-6, TRAP-6).

В исследовании W. Kuliczkowski и соавт. [37], включавшем 120 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ОИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ОИМпST), которым выполнялось ЧКВ, продемонстрированы достоверно более высокий уровень агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, у пациентов, перенесших оцениваемое ССО (повторная госпитализация в связи с ОКС, клинически значимый рестеноз). Согласно результатам L. Malek и соавт. [38], у пациентов с ОИМпST, получивших стандартную двухкомпонентную антитромбцитарную терапию и инфузию тирофибана, более низкие значения тромбининдуцированной агрегации тромбоцитов были ассоциированы с развитием интрамуральной миокардиальной гематомы.

Интересными являются результаты исследования VORA-PRATIC, в котором пациенты с ОИМ (n=130) были разделены на 3 группы: получавшие стандартную двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота – АСК, тикагрелор/прасугрел), двухкомпонентную терапию с ворапаксаром (тикагрелор/прасугрел, ворапаксар 2,5 мг), а также трехкомпонентную антитромбоцитарную терапию (АСК, тикагрелор/прасугрел, ворапаксар 2,5 мг). У всех пациентов исследовали функцию тромбоцитов (оптическая агрегометрия, ротационная тромбоэластометрия) при включении в исследование, а также на 7-е и 30-е сутки. Согласно результатам исследования, ворапаксар достоверно снижал агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном и тромбином, как при наличии, так и в отсутствие АСК [39]. Следует отметить, что дизайн данного исследования не предполагал оценку клинических исходов; таким образом, эффективность и безопасность использования указанных комбинаций антитромботических препаратов требуют дальнейшего изучения. Согласно результатам, полученным в нашей клинике, у пациентов с ОИМпST с окклюзией инфаркт-связанной артерии по сравнению с пациентами со спонтанной реперфузией отмечаются достоверно бóльшие значения тромбининдуцированной агрегации (83,5 [63,0; 103,0] против 51,0 [45,0; 61,0] соответственно; p=0,04).

Фрагменты протромбина 1+2 (F1+F2)

Протромбиновый фрагмент F1+2 (F1+F2) является пептидом, образующимся в ходе конверсии протромбина в тромбин. Повышение содержания F1+F2 было ранее описано у пациентов со стабильной ИБС, а также с ОИМ [40]. В субанализе исследования ATOLL продемонстрирована связь повышения уровня F1+F2 у пациентов с ОИМпST после ЧКВ с развитием ССО [41]. Помимо этого, добавление ривароксабана к двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии в исследовании ATLAS TIMI 46 вело к значительному снижению F1+F2 у пациентов с ОИМпST, которое сохранялось в течение 180 дней [42].

Комплекс тромбин–антитромбин

Комплекс тромбин–антитромбин (ТАТ) формируется при нейтрализации тромбина антитромбином III в ходе коагуляционного каскада. Повышение концентрации ТАТ при ОИМ и стабильной ИБС было продемонстрировано ранее [43, 44]. J. Borissoff и соавт. [45] оценили взаимосвязь концентрации ТАТ с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла, оцененного при помощи компьютерной томографической коронарографии: согласно данным авторов, концентрация ТАТ

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1968

служит независимым предиктором тяжести коронарного атеросклероза.

Примечательными являются сведения о взаимосвязи активности тромбина с желудочковыми нарушениями ритма. В экспериментальных моделях ранее описана проаритмогенность рецептора тромбина при его активации [46]. E. Elmas и соавт. [47] продемонстрировали более высокое содержание TAT, F1+2 и D-димера у пациентов с ОИМ, течение которого осложнилось фибрилляцией желудочков, по сравнению с таковыми у пациентов с неосложненным течением ОИМ.

Таким образом, в литературе имеется большое количество небольших исследований, посвященных изучению различных маркеров образования и активности тромбина. Несмотря на возможность их использования для стратификации риска у больных с атеросклерозом, данные тесты в настоящее время представляют скорее научный интерес. Необходимы более крупные исследования в данной области для их внедрения в клиническую практику.

Современное место прямых ингибиторов тромбина и блокаторов PAR в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

В настоящее время в клинической практике доступно несколько типов препаратов, воздействующих на ось тромбина (табл. 2).

Прямые ингибиторы тромбина подразделяются на бивалентные (связывающиеся как с активным сайтом, так и с экзосайтом-1) и унивалентные (связывающиеся только с активным сайтом) [48]. Также выделяется группа аллостерических ингибиторов тромбина, которые в данном обзоре не рассматриваются.

В начале XXI века большие надежды возлагались на бивалирудин, который был предложен в качестве альтернативы нефракционированному гепарину при проведении ЧКВ, однако мета-анализ 12 исследований (включавших в том числе пациентов с ОИМпST) продемонстрировал отсутствие статистически значимого влияния на смертность пациентов и одновременное увеличение риска развития повторных ишемических осложнений [49]. Согласно результатам многоцентрового рандомизированного исследования MATRIX, включавшего 7 213 пациентов с ОКС, использование бивалирудина не было ассоциировано со снижением частоты наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин, инфаркт миокарда – ИМ или острое нарушение мозгового обращения – ОНМК) [50]. Следует отметить, что в данном исследовании в группе пациентов, получавших бивалирудин, выявлено меньшее число кровотечений, а в дальнейшем это нашло подтверждение и в результатах исследования ISAR-REACT 3 [51]. Современные рекомендации Европейского общества кардиологов допускают использование бивалирудина при выполнении ЧКВ пациентам с ОИМ и высоким риском развития геморрагических осложнений, а также у пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) [52]. Применение других бивалентных ингибиторов тромбина также актуально при высоких рисках развития ГИТ или ее наличии, в том числе при определенных процедурах (экстракорпоральная мембранная оксигенация, терапия, замещающая функцию почек, интервенционные процедуры) [53–55].

Большую роль в клинической практике играют унивалентные ингибиторы тромбина, основным представителем которых служит дабигатрана этексилат. Впервые эффективность его применения была продемонстрирована в исследовании RE-LY, в котором его применение в дозировке в 150 мг было ассоциировано с меньшей частотой наступления первичной конечной точки (ОНМК, системная эмболия) по сравнению с варфарином. Для применения дабигатрана в дозировке 110 мг была продемонстрирована эффективность, сопоставимая с эффективностью варфарина, в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений, а также более низкая частота развития геморрагических осложнений [56]. В настоящее время дабигатран широко используется для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, тромбозах различной локализации, лечении тромбоэмболии легочной артерии [57, 58].

Среди представителей препаратов данного класса многообещающим препаратом казался ксимелагатран, который демонстрировал положительные результаты в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений в исследовании SPORTIF III [59], однако в дальнейшем было накоплено большое количество сведений о его гепатотоксичности, в связи с чем препарат был снят с производства [60]. Еще один представитель данного класса – аргатробан, область применения которого в настоящее время схожа с областью применения представителей группы бивалентных ингибиторов тромбина, активно используется в клинической практике [61, 62].

Также значимым классом препаратов данной группы являются прямые блокаторы PAR. Первый препарат данной группы, ворапаксар (селективный блокатор

Таблица 2. Основные группы препаратов, ингибирующих ось тромбина

Класс препаратов	Препараты
Прямые ингибиторы тромбина	
• бивалентные	Гирудин, бивалирудин, лепирудин, дезирудин
• унивалентные	Аргатробан, иногатран, ксимелагатран, дабигатран
Блокаторы PAR	Ворапаксар, атопаксар

PAR-1) изучался в нескольких предварительных исследованиях, продемонстрировавших его эффективность и безопасность в сочетании со стандартной антиагрегантной терапией при плановых и экстренных ЧКВ [63, 64]. Несмотря на это, в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании TRACER, включавшем 12944 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), добавление ворапаксара к стандартной двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии не было ассоциировано со статистически значимым снижением частоты наступления первичной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, ОНМК, повторный эпизод ишемии, потребовавший госпитализации, или необходимость в повторной экстренной реваскуляризации), однако отмечался тренд в сторону преимущества ворапаксара (18,5% частоты наступления первичной конечной точки в группе ворапаксара против 19,9% в стандартной группе, отношение шансов (ОШ) 0,92, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,85–1,01 (p=0,07). В то же время в группе ворапаксара отмечалось статистически значимо большее число крупных геморрагических осложнений [65]. Все перечисленное послужило поводом к досрочному прекращению исследования.

В исследовании TRA-2P-TIMI 50 изучалась возможность применения ворапаксара для вторичной профилактики ССО у пациентов, имеющих в анамнезе ИМ, ишемический инсульт или клинически значимый периферический атеросклероз. В течение исследования из анализа были исключены пациенты с ОНМК в анамнезе в связи с повышенным риском развития геморрагического инсульта. Согласно результатам, добавление ворапаксара к стандартной антитромбоцитарной терапии достоверно снижало 3-летний риск смерти от ССЗ и риск развития повторных ишемических осложнений у пациентов с ИМ в анамнезе или с клинически значимым периферическим атеросклерозом. В то же время применение ворапаксара в этом исследовании также существенно повышало риск развития геморрагических осложнений [66]. Согласно результатам анализа в подгруппах исследования, наибольшую пользу от добавления ворапаксара к стандартной антитромбоцитарной терапии получили пациенты с ИМ в анамнезе, у которых частота наступления первичной конечной точки была на 20% меньше, в то время как риск фатальных кровотечений был сопоставим с таковым в группе плацебо [67].

Какие возможные причины могут лежать в основе противоречивых результатов данных исследований? В первую очередь, данные исследования включали разные популяции пациентов: в то время как в исследование TRACER были включены пациенты с ОКСбпST, исследователи в TRA-2P-TIMI 50 концентрировались на изучении роли ворапаксара во вторичной профилактике в более гетерогенной группе пациентов. Протокол исследования TRA-2P-TIMI 50 был скорректирован после получения предварительных результатов исследования TRACER, что также оказало позитивное влияние в виде уменьшения числа геморрагических осложнений в этом исследовании [68]. Кроме того, пациенты в исследовании TRACER получали нагрузочную дозировку ворапаксара в дополнение к стандартной двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии во время ЧКВ, что также может увеличивать риск развития геморрагических осложнений.

Таким образом, в настоящее время вопрос о месте ворапаксара в клинической практике остается открытым. Несмотря на многочисленные дебаты, применение ворапаксара было одобрено в США для вторичной профилактики у пациентов с ИМ или периферическим атеросклерозом в анамнезе. В Европейском союзе ворапаксар был также одобрен для использования у пациентов с ИМ в анамнезе.

Другим представителем блокаторов PAR-1 рецепторов является атопаксар. Применение этого препарата также изучалось в нескольких исследованиях II фазы (LANCELOT CAD, LANCELOT ACS, J-LANCELOT). Несмотря на некоторое снижение риска развития ишемических осложнений, в ходе исследований были отмечены значительные побочные эффекты препарата, такие как повышение активности печеночных ферментов, удлинение интервала QTc [69]. С учетом этого в 2012 г. атопаксар был снят с производства.

Согласно результатам имеющихся клинических исследований, а также ввиду высокого риска развития геморрагических осложнений, в настоящее время имеется малая ниша для применения ворапаксара для вторичной профилактики ССО. В то же время отсутствуют данные о возможности применения блокаторов PAR-1 у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), у которых интенсификация антитромботической терапии выглядит наиболее оправданной. Помимо этого, неясным остается вопрос, обусловлено ли повышение числа внутричерепных кровоизлияний при применении ворапаксара в исследовании TRACER собственно более интенсивной антитромбоцитарной терапией или наличием специфической взаимосвязи между PAR и внутричерепным кровотоком [65]. Интересным представляется также прямое сравнение по эффективности ворапаксара с блокаторами рецепторов тромбоцитов P2Y12.

Заключение

Помимо реализации своих классических функций, тромбин принимает активное участие в формировании системного воспалительного ответа и прогрессировании атеросклероза. Внедрение в клиническую практику уни-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1968

версального биомаркера генерации и активности тромбина может позволить проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов различных групп. Ввиду противоречивых результатов имеющихся клинических исследований, вопрос о роли блокады тромбоцитарных рецепторов 1-го типа, активируемых протеазами, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время требует дальнейшего изучения.

Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

Статья поступила 15.12.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moravitz P. Beiträge zur kenntnis der blutgerinnung. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1904;79:1–28
2. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. Science. 1964;145(3638):1310–2. DOI: 10.1126/science.145.3638.1310
3. Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. Nature. 1964;202(4931):498–9. DOI: 10.1038/202498a0
4. Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Mkrtychev D.S. Modern view on hemostasis system: cell theory. Medical Council. 2019;16:72–7. [Russian: Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. Медицинский Совет. 2019;16:72–7]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77
5. Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. Thrombosis and Haemostasis. 2001;85(6):958–65. DOI: 10.1055/s-0037-1615947
6. Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. Circulation Research. 2016;118(9):1392–408. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306853
7. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS et al. Atherosclerosis. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5(1):56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z
8. Petzold T, Massberg S. Thrombin: A Gas Pedal Driving Innate Immunity. Immunity. 2019;50(4):1024–6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.006
9. Davie E, Kulman J. An Overview of the Structure and Function of Thrombin. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2006;32(Suppl 1):3–15. DOI: 10.1055/s-2006-939550
10. Iannucci J, Renehan W, Grammas P. Thrombin, a Mediator of Coagulation, Inflammation, and Neurotoxicity at the Neurovascular Interface: Implications for Alzheimer's Disease. Frontiers in Neuroscience. 2020;14:762. DOI: 10.3389/fnins.2020.00762
11. Shavit-Stein E, Aronovich R, Sylantiev C, Gofrit SG, Chapman J, Dori A. The role of thrombin in the pathogenesis of diabetic neuropathy. PLOS ONE. 2019;14(7):e0219453. DOI: 10.1371/journal.pone.0219453
12. Winter WE, Greene DN, Beal SG, Isom JA, Manning H, Wilkerson G et al. Clotting factors: Clinical biochemistry and their roles as plasma enzymes. Advances in Clinical Chemistry. 2020;94:31–84. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.07.008
13. Borissoff JI, Spronk HMH, Heeneman S, ten Cate H. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? Cardiovascular Research. 2009;82(3):392–403. DOI: 10.1093/cvr/cvp066
14. Wu J, Heemskerk JWM, Baaten CCFMJ. Platelet Membrane Receptor Proteolysis: Implications for Platelet Function. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;7:608391. DOI: 10.3389/fcvm.2020.608391
15. Kretz CA, Tomberg K, Van Esbroeck A, Yee A, Ginsburg D. High throughput protease profiling comprehensively defines active site specificity for thrombin and ADAMTS13. Scientific Reports. 2018;8(1):2788. DOI: 10.1038/s41598-018-21021-9
16. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C: biased for translation. Blood. 2015;125(19):2898–907. DOI: 10.1182/blood-2015-02-355974
17. Heuberger DM, Schuepbach RA. Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases. Thrombosis Journal. 2019;17(1):4. DOI: 10.1186/s12959-019-0194-8
18. Posma JJN, Posthuma JJ, Spronk HMH. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14(10):1908–16. DOI: 10.1111/jth.13441
19. Posma JJ, Grover SP, Hisada Y, Owens AP, Antoniak S, Spronk HM et al. Roles of Coagulation Proteases and PARs (Protease-Activated Receptors) in Mouse Models of Inflammatory Diseases. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019;39(1):13–24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311655
20. Kaplan ZS, Zarpellon A, Alwis I, Yuan Y, McFadyen J, Ghasemzadeh M et al. Thrombin-dependent intravascular leukocyte trafficking regulated by fibrin and the platelet receptors GPIb and PAR4. Nature Communications. 2015;6(1):7835. DOI: 10.1038/ncomms8835
21. Burzynski LC, Humphry M, Pyrillou K, Wiggins KA, Chan JNE, Figg N et al. The Coagulation and Immune Systems Are Directly Linked through the Activation of Interleukin-1α by Thrombin. Immunity. 2019;50(4):1033-1042.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.003
22. Fang X, Liao R, Yu Y, Li J, Guo Z, Zhu T. Thrombin Induces Secretion of Multiple Cytokines and Expression of Protease-Activated Receptors in Mouse Mast Cell Line. Mediators of Inflammation. 2019;2019:4952131. DOI: 10.1155/2019/4952131
23. Miszta A, Pelkmans L, Lindhout T, Krishnamoorthy G, de Groot PG, Hemker CH et al. Thrombin-dependent Incorporation of von Willebrand Factor into a Fibrin Network. Journal of Biological Chemistry. 2014;289(52):35979–86. DOI: 10.1074/jbc.M114.591677
24. Janjanam J, Zhang B, Mani AM, Singh NK, Traylor JG, Orr AW et al. LIM and cysteine-rich domains 1 is required for thrombin-induced smooth muscle cell proliferation and promotes atherogenesis. Journal of Biological Chemistry. 2018;293(9):3088–103. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000866
25. Jaberi N, Soleimani A, Pashirzad M, Abdeahad H, Mohammadi F, Khoshakhlagh M et al. Role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis. Journal of Cellular Biochemistry. 2019;120(4):4757–65. DOI: 10.1002/jcb.27771
26. Haralabopoulos GC, Grant DS, Kleinman HK, Maragoudakis ME. Thrombin promotes endothelial cell alignment in Matrigel in vitro and angiogenesis in vivo. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 1997;273(1):C239–45. DOI: 10.1152/ajpcell.1997.273.1.C239
27. Wang Z. Reactive oxygen species-sensitive p38 MAPK controls thrombin-induced migration of vascular smooth muscle cells. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2004;36(1):49–56. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2003.09.014
28. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet. 2021;397(10285):1637–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
29. Bea F, Kreuzer J, Preusch M, Schaab S, Isermann B, Rosenfeld ME et al. Melagatran Reduces Advanced Atherosclerotic Lesion Size and May Promote Plaque Stability in Apolipoprotein E–Deficient Mice. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006;26(12):2787–92. DOI: 10.1161/01.ATV.0000246797.05781.ad
30. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoord R et al. Calibrated Automated Thrombin Generation Measurement in Clotting Plasma. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. 2003;33(1):4–15. DOI: 10.1159/000071636
31. Loeffen R, van Oerle R, Leers MPG, Kragten JA, Crijns H, Spronk HMH et al. Factor XIa and Thrombin Generation Are Elevated in Patients with Acute Coronary Syndrome and Predict Recur-

rent Cardiovascular Events. PLOS ONE. 2016;11(7):e0158355. DOI: 10.1371/journal.pone.0158355
32. Smid M, Dielis AWJH, Spronk HMH, Rumley A, van Oerle R, Woodward M et al. Thrombin Generation in the Glasgow Myocardial Infarction Study. PLoS ONE. 2013;8(6):e66977. DOI: 10.1371/journal.pone.0066977
33. Attanasio M, Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, Valente S, Balzi D et al. Residual thrombin potential predicts cardiovascular death in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thrombosis Research. 2016;147:52–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.09.020
34. Tosi F, Micaglio R, Sandri M, Castagna A, Minguzzi D, Stefanoni F et al. Increased plasma thrombin potential is associated with stable coronary artery disease: An angiographically-controlled study. Thrombosis Research. 2017;155:16–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.04.021
35. Schneider JG, Isermann B, Kleber ME, Wang H, Boehm BO, Grammer TB et al. Inverse association of the endogenous thrombin potential (ETP) with cardiovascular death: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. International Journal of Cardiology. 2014;176(1):139–44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.026
36. Filkova AA, Panteleev MA, Sveshnikova AN. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions: mechanisms and potential value. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2019;18(3):120–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-120-129
37. Kuliczkowski W, Greif M, Gąsior M, Kaczmarski J, Pres D, Poloński L. Effects of platelet and inflammatory system activation on outcomes in diabetic patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Kardiologia Polska. 2011;69(6):531–7. PMID: 21678284
38. Małek ŁA, Kłopotowski M, Śpiewak M, Woźniak K, Waś J, Miśko J et al. Platelet Reactivity and Intramyocardial Hemorrhage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2014;20(5):553–8. DOI: 10.1177/1076029612474715
39. Franchi F, Rollini F, Faz G, Rivas JR, Rivas A, Agarwal M et al. Pharmacodynamic Effects of Vorapaxar in Prior Myocardial Infarction Patients Treated With Potent Oral P2Y 12 Receptor Inhibitors With and Without Aspirin: Results of the VORA-PRATIC Study. Journal of the American Heart Association. 2020;9(8):e015865. DOI: 10.1161/JAHA.120.015865
40. Valente-Acosta B, Baños-González MA, Peña-Duque MA, Martínez-Ríos MA, Quintanar-Trejo L, Aptilon-Duque G et al. Association between Stable Coronary Artery Disease and In Vivo Thrombin Generation. Cardiology Research and Practice. 2016;2016:5149825. DOI: 10.1155/2016/5149825
41. Silvain J, O'Connor SA, Yan Y, Kerneis M, Hauguel-Moreau M, Zeitouni M et al. Biomarkers of Thrombosis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Substudy of the ATOLL Trial Comparing Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2018;18(6):503–11. DOI: 10.1007/s40256-018-0294-z
42. Gibson WJ, Gibson CM, Yee MK, Korjian S, Daaboul Y, Plotnikov AN et al. Safety and Efficacy of Rivaroxaban When Added to Aspirin Monotherapy Among Stabilized Post-Acute Coronary Syndrome Patients: A Pooled Analysis Study of ATLAS ACS-TIMI 46 and ATLAS ACS 2-TIMI 51. Journal of the American Heart Association. 2019;8(5):e009451. DOI: 10.1161/JAHA.118.009451
43. van der Putten RFM, Glatz JFC, Hermens WTh. Plasma markers of activated hemostasis in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Clinica Chimica Acta. 2006;371(1–2):37–54. DOI: 10.1016/j.cca.2006.03.005
44. Giannitsis E, Siemens HJ, Mitusch R, Tettenborn I, Wiegand U, Schmücker G et al. Prothrombin fragments F1+2, thrombin–antithrombin III complexes, fibrin monomers and fibrinogen in patients with coronary atherosclerosis. International Journal of Cardiology. 1999;68(3):269–74. DOI: 10.1016/S0167-5273(98)00256-3
45. Borissoff JI, Joosen IA, Versteylen MO, Spronk HMH, ten Cate H, Hofstra L. Accelerated In Vivo Thrombin Formation Independently Predicts the Presence and Severity of CT Angiographic Coronary Atherosclerosis. JACC: Cardiovascular Imaging. 2012;5(12):1201–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.023
46. Pinet C, Le Grand B, John GW, Coulombe A. Thrombin Facilitation of Voltage-Gated Sodium Channel Activation in Human Cardiomyocytes: Implications for Ischemic Sodium Loading. Circulation. 2002;106(16):2098–103. DOI: 10.1161/01.CIR.0000034510.64828.96
47. Elmas E, Kaelsch T, Wolpert C, Sueselbeck T, Bertsch T, Dempfle CE et al. Assessment of markers of thrombin generation in patients with acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation. Clinical Cardiology. 2006;29(4):165–9. DOI: 10.1002/clc.4960290408
48. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors: Parenteral and oral inhibitors of thrombin activity. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011;72(4):581–92. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x
49. Ahmad Hamdi AH, Dali AF, Mat Nuri TH, Saleh MS, Ajmi NN, Neoh CF et al. Safety and Effectiveness of Bivalirudin in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Pharmacology. 2017;8:410. DOI: 10.3389/fphar.2017.00410
50. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbühler M, Tebaldi M et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2018;392(10150):835–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31714-8
51. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ et al. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. New England Journal of Medicine. 2008;359(7):688–96. DOI: 10.1056/NEJMoa0802944
52. 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
53. Burstein B, Wieruszewski PM, Zhao Y-J, Smischney N. Anticoagulation with direct thrombin inhibitors during extracorporeal membrane oxygenation. World Journal of Critical Care Medicine. 2019;8(6):87–98. DOI: 10.5492/wjccm.v8.i6.87
54. Voskoboinik A, Butcher E, Sandhu A, Nguyen DT, Tzou W, Della Rocca DG et al. Direct Thrombin Inhibitors as an Alternative to Heparin During Catheter Ablation. JACC: Clinical Electrophysiology. 2020;6(5):484–90. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.12.003
55. Abel EE, Kane-Gill SL, Seybert AL, Kellum JA. Direct thrombin inhibitors for management of heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving renal replacement therapy: Comparison of clinical outcomes. American Journal of Health-System Pharmacy. 2012;69(18):1559–67. DOI: 10.2146/ajhp110540
56. 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
57. 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
58. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1968

59. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. The Lancet. 2003;362(9397):1691–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14841-6
60. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. Handbook of Experimental Pharmacology. 2010;196:407–18. DOI: 10.1007/978-3-642-00663-0_13
61. Geli J, Capoccia M, Maybauer DM, Maybauer MO. Argatroban Anticoagulation for Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. Journal of Intensive Care Medicine. 2021;088506662199373. DOI: 10.1177/0885066621993739
62. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. International Journal of Clinical Pharmacy. 2021;43(4):825–38. DOI: 10.1007/s11096-021-01260-z
63. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, Pieper KS, Pei J, Niederman A et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. The Lancet. 2009;373(9667):919–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60230-0
64. Goto S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Kato K, Yamaguchi H, Jensen P. Safety and Exploratory Efficacy of the Novel Thrombin Receptor (PAR-1) Antagonist SCH530348 for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2010;17(2):156–64. DOI: 10.5551/jat.3038
65. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F et al. Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes. New England Journal of Medicine. 2012;366(1):20–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1109719
66. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. New England Journal of Medicine. 2012;366(15):1404–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933
67. Tantry US, Bliden KP, Chaudhary R, Novakovic M, Rout A, Gurbel PA. Vorapaxar in the treatment of cardiovascular diseases. Future Cardiology. 2020;16(5):373–84. DOI: 10.2217/fca-2019-0090
68. Moon JY, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Role for Thrombin Receptor Antagonism With Vorapaxar in Secondary Prevention of Atherothrombotic Events: From Bench to Bedside. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2018;23(1):23–37. DOI: 10.1177/1074248417708617
69. Wiviott SD, Flather MD, O'Donoghue ML, Goto S, Fitzgerald DJ, Cura F et al. Randomized Trial of Atopaxar in the Treatment of Patients With Coronary Artery Disease: The Lessons From Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin–Coronary Artery Disease Trial. Circulation. 2011;123(17):1854–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.001404

Сережина Е.К., Обрезан А.Г.
ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

Патофизиологические основы и диагностика поражений сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции

Данный обзор освещает патогенез, наиболее часто возникающие клинические проявления и методы диагностики поражения сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции. Был проведен поиск и анализ работ, посвященных теме обзора, опубликованных на ресурсах Elsevier, Pubmed, Web of Science по ключевым словам «COVID-19», «myocarditis», «coronavirus», «myocardial injury». Клиническая картина коронавирусной инфекции может быть представлена острой СН, миокардиальным повреждением, нарушением сердечного ритма, перикардитом, венозными тромбоэмболиями и микроциркуляторной дисфункцией. Поскольку симптомы при данной патологии неспецифичны, необходимо уделять внимание мониторингу клинико-лабораторных и инструментальных показателей для ранней дифференциальной диагностики патологии сердечно-сосудистой системы. Во всех случаях отклонений параметров вышеуказанных профилей от нормы нужно подозревать развитие сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 и предпринимать меры для уточнения факта и тяжести поражения сердца и/или сосудов, разрабатывать подходы комплексного лечения или профилактики указанных состояний.

Ключевые слова COVID-19; коронавирус; SARS; миокардит; аритмия; сердечная недостаточность; тромбоэмболия

Для цитирования Serezhina E.K., Obrezan A.G. Pathophysiological basis and diagnosis of the cardiovascular system damage caused by coronavirus infection. Kardiologiia. 2022;62(3):82–88. [Russian: Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Патофизиологические основы и диагностика поражений сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции. Кардиология. 2022;62(3):82–88]

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

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 – клинический синдром, вызываемый одноцепочечным РНК-вирусом SARS-CoV; в настоящее время признана Всемирной Организацией Здравоохранения пандемией [1]. Характерным для данной инфекции является поражение дыхательной системы, однако несмотря на преобладание в клинической картине легочных симптомов SARS-CoV оказывает негативное воздействие, в том числе и на сердечно-сосудистую систему. В данной ситуации COVID-19 может манифестировать острым коронарным синдромом, миокардитом, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, перикардитом, тромбоэмболическими осложнениями и микроциркулярной дисфункцией [2]. Более того, острые респираторные инфекции являются триггерами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые, в свою очередь, могут усугублять тяжесть течения инфекционного процесса и влиять на прогноз пациента [3].

В условиях пандемии медицинское сообщество столкнулось с новой проблемой – это своевременная постановка диагноза и лечение поражений сердечно-сосудистой системы у больных коронавирусной инфекцией. Следует отметить сложность дифференциальной диагностики данной патологии, особенно у пациентов с множественными коморбидными состояниями, в условиях повышенной нагрузки на систему оказания медицинской помощи.

Цель

Обзор освещает патогенез, наиболее часто возникающие клинические проявления и методы диагностики поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при коронавирусной инфекции.

Материал и методы

В основе обзора лежат 9 докладов о клинических случаях и 8 исследований, подробно описывающих возможные клинические проявления, а также методы диагностики поражений ССС при COVID-19. Был проведен поиск и анализ работ, посвященных теме обзора и опубликованных на ресурсах Elsevier, Pubmed, Web of Science по ключевым словам «COVID-19», «myocarditis», «coronavirus», «myocardial injury».

Результаты

По данным 8 исследований и 9 докладов о клинических случаях, включающим в себя 3710 пациента с COVID-19, наиболее часто встречаются следующие виды патологии ССС: острое миокардиальное повреждение (8,0–19,7%) [4, 5], сердечная недостаточность (23–49%) [6, 7], аритмии (16,7%) [8], венозный тромбоэмболизм (31–40%) [5, 9]. Подробный характер выявленной патологии ССС у пациентов с COVID-19 представлен в 8 анализируемых исследованиях (табл. 1).

Основываясь на данных исследований 3710 пациентов, в клинической картине COVID-19 преобладают сле-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1468

Таблица 1. Патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19

Исследование	Число исследуемых	Острое миокардиальное повреждение,%	Сердечная недостаточность,%	Аритмии, %	Тромбоэмболии, %	Смертность, %
Huang et al [10]	41	12	-	-	-	-
Lie et al [4]	1527	8	-	-	-	-
Zhou et al [6]	191	17	23	-	-	63,6
Guo et al [11]	187	27,8	-	-	-	59,6
Shi et al [5]	416	19,7	-	-	-	51,2
Wang et al [8]	138	-	-	16,7	-	-
Wang et al(2) [9]	1026	-	-	-	40	3
Klok [12]	184	-	-	-	31	-

«-» – нет данных.

Таблица 2. Клиническая картина и данные клинико-лабораторных исследований

Исследование	Лейкоцитоз, n (N%)	Дейкопения, n (N %)	Лимфопения, n (N %)	Тромбоцитопения, n (N %)	Повышение СРБ, n (N %)	Повышение ЛДГ, n (N %)	Повышение АЛТ, n (N %)	Повышение АСТ, n (N %)	Лихорадка, n (N %)	Кашель, n (N %)	Диспноэ, n (N %)	Мокрота, n (N %)
Guan WJ [9]	58 (5,9)	330 (33,7)	731 (82,1)	315 (36,2)	481 (60,7)	277 (41)	-	168 (22)	966 (87,9)	744 (67,7)	204 (18,6)	367 (33,4)
Huang CL [10]	12 (30)	10 (25)	26 (63)	2 (5)	-	29 (73)	-	15 (37)	40 (98)	31 (76)	22 (55)	11 (28)
Chen NS [13]	24 (24)	9 (9)	35 (35)	12 (12)	-	75 (76)	28 (28)	35 (35)	82 (83)	81 (82)	31 (31)	–
Wang ZW [14]	1 (25)	0 (0)	1 (25)	-	-	-	-	-	49 (100)	3 (75)	-	–
Liu K [15]	26 (19)	51 (37,2)	99 (72,3)	-	115 (83,9)	-	-	-	112 (81,8)	66 (48,2)	26 (19)	6 (4,4)
Chen L [16]	6 (21)	17 (58)	20 (69)	5 (17)	27 (93)	20 (69)	5 (17)	7 (24)	8 (88,9)	5 (55,6)	-	–
Zhang MQ [17]	1 (11,1)	-	2 (22,2)	-	2 (22,2)	-	-	-	-	-	-	–

СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза; «-» – нет данных.

дующие симптомы: лихорадка – 71,89%, кашель – 56,44%, боль в грудной клетке и миалгия – 28,27%, реже наблюдаются продуктивный кашель с отхождением мокроты – 22,1%, нарушения дыхания – 17,48%, сухость в горле – 9,3% случаев.

Результаты диагностических и клинико-лабораторных исследований и инструментальных, проведенных в освещаемых нами исследованиях, полностью представлены в таблицах 2, 3 и 4. Следует отметить, что по клинико-лабораторным данным, у пациентов чаще наблюдались: лимфоцитоз – 45,65%, повышение СРБ – 31,37%, лейкопения – 20,08%, повышение лактат-дегидрогеназы (ЛДГ) – 20%, тромбоцитопения – 16,68%, в то время как повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) (9,54%), высокочувствительных тропонинов I и T (7,2%), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (4,75%) и лейкоцитоз (6,54%) отмечены значительно реже.

Анализируя инструментальные данные клинических случаев, у пациентов с коронавирусной инфекцией и поражением сердечно-сосудистой системы чаще наблюдаются снижение фракции выброса левого желудочка (ФВлж) и билатеральная инфильтрация легких – 66,67%, элевация сегмента ST на ЭКГ – 55,56%, перикардиальный выпот по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) – 44,44%, повышенный захват гадолиния – 44,44%, в то время как как нарушение систолической или диастолической функции по данным ЭхоКГ и инверсия зубца Т на ЭКГ отмечались реже (у 33,33% пациентов).

Следует обратить особое внимание на необходимость проведения трансторакальной ЭхоКГ, которая не включена в перечень обязательных исследований девятой версией клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [27]. Однако, по данным мультицентрового исследования, проведенного в 69 странах, среди пациентов с COVID-19, прошедших трансторакальное ЭхоКГ, почти у половины были обнаружены эхокардиографические отклонения показателей и повреждение миокарда. При этом наиболее часто наблюдались систолическая дисфункция левого (32%) и правого желудочков (24%) (ЛЖ и ПЖ соответственно),

Таблица 3. Клинико-лабораторные данные докладов о клинических случаях

Исследование	Возраст пациента	Пол пациента	Тип миокардита	Повышение более 0,04 нг/мл Тропонина I	Повышение более 0,01 нг/мл Тропонина T	Повышение более 5 нг/мл Креатининкиназы-МВ	Повышение более 8 мг/л СРБ	Лейкоцитоз	Повышение уровня BNP	Лихорадка более 37,5°C	Кашель	Торакоалгия	Диспноэ
Doyen D et al., 2020 [18]	69	м	Острый	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+
Hu H et al., 2020 [19]	37	м	Фульминантный	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+
Incardi RM et al., 2020 [20]	53	ж	Острый	-	+	+	+		+	+	+	-	–
Irabien-Ortiz et al., 2020 [21]	59	ж	Фульминантный	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+
Kim I et al., 2020 [22]	21	ж	Острый	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+
Paul J et al.,2020 [23]	35	м	Острый	+	-	-	-	-	-	-	-	+	–
Sala S et al., 2020 [24]	43	ж	Острый	-	+	-	+		+	+	-	+	+
Tavazzi G et al.,2020 [25]	69	ж	Локализация вируса в миокарде, кардиогенный шок	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+
Zeng et al., 2020 [26]	63	ж	Фульминантный	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+

СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза;
«+» наличие проведенного исследование и полученный результат, «-» – нет данных.

Таблица 4. Инструментальные данные пациентов с коронавирусной инфекцией и поражением сердечно-сосудистой системы

	Данные КТ/МРТ			Данные ЭхоКГ		Данные ЭКГ	
Исследование	Повышенный захват гадолиния	Билатеральная инфильтрация легких	Кардиомегалия	Снижение ФВ ЛЖ	Перикардиальный выпот	Повышение сегмента ST	Инверсия зубца T
Doyen D et al., 2020 [18]	+	+	-	-	+	-	+
Hu H et al., 2020 [19]	-	+	+	+	+	+	-
Incardi RM et al., 2020 [20]	+	-	+	+	+	+	+
Irabien-Ortiz et al., 2020 [21]	-	-	-	-	+	+	-
Kim I et al., 2020 [22]	+	+	+	+	-	-	-
Paul J et al.,2020 [23]	-	-	-	-	-	+	-
Sala S et al., 2020 [24]	+	+	-	+	-	+	-
Tavazzi G et al.,2020 [25]	-	+	-	+	-	-	+
Zeng et al., 2020 [26]	-	+	-	+	-	-	-

МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ-компьютерная томография,
ОКС – острый коронарный синдром, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ – эхокардиография;
«+» наличие проведенного исследование и полученный результат, «-» – нет данных.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1468

Abbott

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

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

ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА*

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000335. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Омега-3 кислоты этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Гиполипидемическое средство, кислоты класса Омега-3 – высокоочищенная смесь (≥90%) этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Механизм клинического действия Омакор® не изучен. Предполагается, что как третичный профилактический эффект инфаркта миокарда, применение препарата Омакор® в дозе 1 г в сутки дополнительно способствует снижению риска внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда и мозгового инсульта на 20% (ОР=0,80; 95% ДИ=0,66–0,97; p=0,02). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали Омакор® по 1 г в сутки в среднем в течение 3,5 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % (p=0,047), снижение относительного риска смертности от всех причин с использованием по причине сердечно-сосудистых патологий на 8 % (p=0,05), снижение относительного риска внезапной сердечной смерти на 45 % (p=0,01). **Показания к применению.** Снижение риска сердечно-сосудистой смерти (внезапная сердечная смерть, летальный инфаркт миокарда, летальный инсульт) у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда (в составе комбинированной терапии) в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью.** Печеночная недостаточность, нарушение функции почек, заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания жиров, одновременный прием с препаратами, влияющими на свертывающую систему крови (антикоагулянты, антиагреганты, тромболитики), одновременный прием с препаратами, снижающими артериальное давление. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Препарат Омакор® противопоказан женщинам в репродуктивном возрасте, если только надежный метод контрацепции не используется. Опыт применения препарата Омакор® при беременности и в период грудного вскармливания ограничен. Поэтому применение препарата Омакор® в этот период возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Грудное вскармливание следует прекратить на время приема препарата Омакор®. **Способ применения и дозы*.** Взрослым, назначают по одной капсуле 1 раз в сутки. Капсулы принимают внутрь, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Препарат Омакор® можно принимать во время приема пищи. Продолжительность лечения определяется индивидуально. Рекомендуется проводить контроль уровня липидов крови через 3 месяца после начала приема препарата Омакор®. Если за этот период уровень триглицеридов крови не снизился, необходимо рассмотреть вопрос о дополнительных или альтернативных методах лечения. **Побочное действие*.** Нарушения желудочно-кишечного тракта: отрыжка, тошнота, диарея, боль в животе, запор, диспепсия, метеоризм, изжога, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, панкреатит, рвота. Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, зуд. Прочие: головная боль, головокружение, астения, периферические отеки, нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение уровня креатинина, повышение уровня глюкозы крови. **Передозировка.** Особых данных о передозировке препарата Омакор® нет. Симптомы: вероятно развитие диспепсии. Лечение: симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор® с гиполипидемическими препаратами, влияющими на систему тромбоза и гемостаза, антикоагулянтами и антиагрегантами возможно усиление их действия. Одновременное применение препарата Омакор® с ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов, диуретиками, нитратами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), фибратами, ацетилсалициловой кислотой (в дозе 75 мг/сут), клопидогрелом, тиклопидином, НПВП, ингибиторами протонной помпы, антацидами, Н2-гистаминоблокаторами, пероральными гипогликемическими средствами, инсулином, нитроглицерином, дигоксином, варфарином, фенитоином, толбутамидом, циклоспорином, тестостероном, эстрогенами, пероральными контрацептивами, ингибиторами изоферментов цитохрома Р450 не выявлено. Одновременное применение препарата Омакор® с другими препаратами, влияющими на систему гемостаза, может привести к увеличению времени кровотечения. Поэтому при одновременном применении препарата Омакор® с антикоагулянтами, антиагрегантами, тромболитиками, НПВП, ингибиторами протонной помпы, ацетилсалициловой кислотой (в дозе 75 мг/сут) и клопидогрелом необходимо тщательное наблюдение за показателями системы гемостаза. **Особые указания*.** Лечение должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушением печеночной функции, поскольку данных о применении препарата Омакор® у данной группы пациентов недостаточно. Необходимо контролировать показатели функции печени до начала лечения, через 3 месяца после начала лечения и затем периодически. Если через 3 месяца лечения препаратом Омакор® уровень триглицеридов крови не снизился, необходимо рассмотреть вопрос о дополнительных или альтернативных методах лечения. Омакор® не следует применять у пациентов с нарушением функции почек. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*. Омакор® не влияет 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. Беречь от влаги. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

ОМП от 27.08.2015 на основании ЛРСП от 29.08.2014

1. Wallace Trang M. H., Samuda M. A. Polyunsaturated fatty acids: do they have your back? // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2009. Vol. 34. P. 1023–1028. 2. Bang Harry, Dyerberg Jørgen, Hjorne Nils. The composition of food consumed by Greenland Eskimos // Acta Med. Scand. 1976. Vol. 200. P. 69–73. 3. Marchioli R. et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 2999–3005. 4. Kris-Etherton P. M., Harris W. S., Appel L. J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 2747–2757. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2014.

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

Таблица 5. Патологические изменения миокарда по данным трансторакальной эхокардиографии у больных коронавирусной инфекцией

Параметр	Всего пациентов, n=1216	Пациенты с ЛЖ СН, n=491	Пациенты с ПЖ СН, n=243	Повышение маркеров повреждения миокарда, n=314	Повышение тропонина, n=239	Повышение BNP, n=129
Нормальная ЭхоКГ	549 (44%)	197 (40 %)	98 (40%)	98 (31%)	75 (31 %)	32 (25%)
Отклонения ЭхоКГ	667 (53%)	294 (60%)	145 (60%)	216 (69%)	164 (69%)	97 (75%)
Выраженные повреждения миокарда	182 (15%)	81 (16%)	40 (16%)	62 (20%)	44 (18%)	33 (26%)
Начальные проявления систолической дисфункции ЛЖ	203 (17%)	92 (19%)	33 (14%)	74 (28%)	60 (25%)	32 (25%)
Умеренные проявления систолической дисфункции ЛЖ	140 (12%)	81 (16%)	10 (4%)	50 (16%)	32 (13%)	25 (19%)
Выраженные проявления систолической дисфункции ЛЖ	112 (9%)	66 (13%)	12 (5%)	45 (14%)	32 (13%)	26 (20%)
Дилатация ЛЖ	66 (5%)	40 (8%)	8 (3%)	31 (10%)	22 (9%)	19 (15%)
Признаки острого миокардита	35 (3%)	21 (4%)	4 (2%)	24 (8%)	19 (8%)	13 (10%)
Умеренные проявления диастолической дисфункции ЛЖ	236 (19%)	100 (20%)	64 (26%)	79 (25%)	61 (26%)	37 (29%)
Выраженные проявления диастолической дисфункции ЛЖ	77 (6%)	27 (6%)	32 (13%)	20 (6%)	14 (6%)	9 (7%)
Дилатация ПЖ	181(15%)	56 (11%)	73 (31%)	44 (14%)	33 (14%)	21 (16%)

ЭхоКГ – эхокардиография, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек. Проявления систолической дисфункции оценивались по фракции выброса левого желудочка, а диастолической дисфункции по балльным шкалам в соответствии с текущими рекомендациями Европейского сообщества кардиологов и Американского сообщества эхокардиографии.

в то время как дилатация данных камер значительно реже 5 и 15% соответственно. Наиболее часто встречающиеся кардиальные патологии, выявляемые при ЭхоКГ у больных коронавирусной инфекцией, согласно данным анализируемых в настоящем обзоре работ, представлены в таблице 5. Интересно, что на основании полученных результатов ЭхоКГ у трети пациентов была изменена тактика ведения [28].

Кроме того, по данным другого международного мультицентрового исследования, среди пациентов с COVID-19, прошедших трансторакальное ЭхоКГ, почти у двух третей из них были обнаружены эхокардиографические отклонения показателей и повреждение миокарда. Чаще всего исследователи отмечали глобальную и локальную систолическую, а также диастолическую дисфункцию ЛЖ, перикардиальный выпот и нарушение функции ПЖ, что было связано с увеличением риска осложнений и госпитальной смертности [29].

Данные наблюдения подчеркивают связь между показателями инструментальных и клинико-лабораторных исследований и необходимость проведения трансторакальной ЭхоКГ для определения тактики ведения и оценки прогноза пациентов с коронавирусной инфекцией.

Обсуждение

В настоящее время описаны следующие механизмы поражения ССС при COVID-19:

1. Прямое поражение миокарда коронавирусом, благодаря возможности его взаимодействия с ACE2 рецептором на поверхности кардиомиоцитов [30].
2. Токсическое и иммуноопосредованнное поражение миокарда в условиях генерализованного воспаления, отличительной чертой которого является неконтролируемый гиперэргический иммунный ответ, включающий в себя как продукцию и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, так и повреждение и апоптоз кардиомиоцитов [31].
3. Метаболический и электролитный дисбаланс кардиомиоцитов, возникающий вследствие генерализованного воспаления и гипооксигенации, провоцирующий механическую и электрическую нестабильность миокарда [6].
4. Ятрогенные повреждения ССС препаратами, направленными на лечение коронавирусной инфекции. Так, например, хлорохин, гидроксихлорохин, ритонавир, лопинавир могут нарушать проводящую функцию кардиомиоцитов и, как следствие, стать триггером аритмий, а побочным эффектом кортикостероидов являются артериальная гипертензия и электролитные нарушения [32], также компрометирующие миокард.

При поражении ССС SARS-CoV чаще наблюдаются следующие варианты патологии в порядке частоты встречаемости:

1. Сердечная недостаточность – от 23 до 49%. Интересно, что при острой коронавирусной инфекции S. Li et al.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1468

выявили обратимую субклиническую диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), которую исследователи связали с «цитокиновым штормом». Кроме того, исследователи доказали, что впервые выявленная систолическая дисфункция ЛЖ является неблагоприятным предиктором клинического прогноза [4].

2. Венозный тромбоэмболизм (31–79%). Наиболее часто наблюдаются тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбэмболии легочных сосудов. Необходимо заметить, что патофизиологической основой гиперкоагуляции у пациентов с коронавирусной инфекцией является целый комплекс факторов: эндоваскулярное повреждение, повышение уровня тромбина, фибрина, провоспалительных интерлейкинов, тканевых факторов и Д-димера [33]. Кроме того, несмотря на проводимую профилактику тромбоэмболий, у 31% данных больных развились тромбоэмболические осложнения [12].
3. Острое миокардиальное повреждение (8–19,7%). Следует отметить, что в основе миокардиального повреждения могут лежать следующие патологические процессы: непосредственное поражение ткани сердечной мышцы вирусом и иммунными комплексами, микроваскулярный тромбоз в условиях гиперкоагуляции и повреждения эндотелия коронарных сосудов, стрессовая кардиопатия, ишемия миокарда вследствие дестабилизации атеросклеротических бляшек, повышение системного артериального давления вследствие действия коронавируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [34].
4. Аритмии (16,7%) занимают второе место среди значимых клинических осложнений коронавирусной инфекции. В их основе также лежат множественные патофизиологические процессы: гипоксия кардиомиоцитов, метаболический и респираторный ацидоз, электролитные нарушения, воспалительные процессы в миокарде, нарушения нейрогуморальной регуляции [35]. Чаще у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдаются: фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, блокады проводящей системы сердца, желудочковая тахикардия. Необходимо учитывать данные возможные осложнения при назначении пациентам с COVID-19 препаратов, обладающих проаритмогенным действием, таких как хлорохин и гидроксихлорохин, преднизолон.

Заключение

Поскольку в клинической картине у пациентов с коронавирусной инфекцией преобладают неспецифические симптомы, такие как лихорадка, кашель, боль в грудной клетке, следует уделять особое внимание мониторингу следующих клинико-лабораторных признаков: лимфоцитоз, тромбоцитопения, лейкопения, повышение маркеров воспаления и повреждения миокарда. Более того, при подозрении на патологию ССС у пациентов с COVID-19 необходимо проводить повторные ЭКГ исследования, обращая особое внимание на изменения сегмента ST и инверсию зубца Т, ЭхоКГ с оценкой сократимости миокарда и количества жидкости в полости перикарда, а также мультиспиральную компьютерную/магнитно-резонансную томографию миокарда с гадолинием в случае ограниченной визуализации или неоднозначной интерпретации полученных в результате ЭхоКГ данных [27]. Особое внимание следует уделять суточному мониторированию электрокардиограммы для диагностики преходящих нарушений ритма и проводимости. При наличии показаний необходимо также выполнять диагностические и лечебные эндоваскулярные вмешательства пациентам с подозрениями на острый коронарный синдром, поскольку вирусная инфекция провоцирует обострения коронарной и иной сосудистой патологии [36, 37]. Во всех случаях отклонений параметров лабораторного или инструментального профилей от нормы нужно подозревать развитие сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 и предпринимать меры для уточнения факта и тяжести поражения сердца и/или сосудов, разрабатывать подходы комплексного лечения или профилактики указанных состояний.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 23.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. World Health Organisation. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [Internet] Available at: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020
2. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. American Heart Journal. 2020; 226:29–44. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.04.025
3. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team null. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. China CDC weekly. 2020;2(8):113–22. PMID: 34594836
4. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clinical Research in Cardiology. 2020;109(5):531–8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9
5. 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
6. 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 Lan-

cet. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
7. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091
8. 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
9. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. The Lancet Haematology. 2020;7(5):e362–3. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5
10. 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
11. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology. 2020;5(7):811–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
12. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research. 2020;191:145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
13. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
14. Wang Z, Wang D, Dai Y, Zhu S, Zeng H. Urogenital System Damaging Manifestations of 3 Human Infected Coronaviruses. Journal of Urology. 2021;205(3):671–7. DOI: 10.1097/JU.0000000000001400
15. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chinese Medical Journal. 2020;133(9):1025–31. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
16. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovascular Research. 2020;116(6):1097–100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078
17. Zhang MQ, Wang XH, Chen YL, Zhao KL, Cai YQ, An CL et al. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia in the early stage from a fever clinic in Beijing. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020;43(3):215–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.015
18. Doyen D, Moceri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. The Lancet. 2020;395(10235):1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30912-0
19. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. European Heart Journal. 2020;42(2):206. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190
20. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology. 2020;5(7):819–24. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
21. Irabien-Ortiz Á, Carreras-Mora J, Sionis A, Pàmies J, Montiel J, Tauron M. Fulminant myocarditis due to COVID-19. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2020;73(6):503–4. DOI: 10.1016/j.rec.2020.04.005
22. Kim I-C, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. European Heart Journal. 2020;41(19):1859–1859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa288
23. Paul J-F, Charles P, Richaud C, Caussin C, Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2020;21(7):776. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa107
24. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. European Heart Journal. 2020;41(19):1861–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286
25. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. European Journal of Heart Failure. 2020;22(5):911–5. DOI: 10.1002/ejhf.1828
26. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. Infection. 2020;48(5):773–7. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5
27. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 14 (27.12.2021). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. 2021. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 (27.12.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf]
28. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2020;21(9):949–58. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178
29. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients with COVID-19. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(18):2043–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.069
30. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients with Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. Journal of Cardiac Failure. 2020;26(6):470–5. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009
31. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. Journal of Clinical Investigation. 2020;130(5):2620–9. DOI: 10.1172/JCI137244
32. Monpara JD, Sodha SJ, Gupta PK. COVID-19 associated complications and potential therapeutic targets. European Journal of Pharmacology. 2020;886: 173548. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173548
33. Kichloo A, Dettloff K, Aljadah M, Albosta M, Jamal S, Singh J et al. COVID-19 and Hypercoagulability: A Review. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2020;26: 1076029620962853. DOI: 10.1177/1076029620962853
34. Giustino G, Pinney SP, Lala A, Reddy VY, Johnston-Cox HA, Mechanick JI et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(17):2011–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.059
35. Serezhina E.K., Obrezan A.G. Cardiovascular Pathology in Patients With COVID-19. Kardiologiia. 2020;60(8):23–6. [Russian: Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Патофизиологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. Кардиология. 2020;60(8):23-6]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1215
36. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, Annabi MS, Addad F, Ribeiro MH et al. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective. Canadian Journal of Cardiology. 2020;36(7):1068–80. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.05.018
37. 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

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1468

Кривошапова К. Е.[1], Вегнер Е. А.[2], Барбараш О. Л.[1, 2]

[1] ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

[2] ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных изучению синдрома старческой астении («хрупкости») и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Освещены последние данные по распространенности «хрупкости» у пациентов с ХСН. Представлены особенности патофизиологических путей, лежащих в основе развития как синдрома старческой астении, так и ХСН; проанализирована роль «хрупкости» в прогрессировании и осложненном течении ХСН. Синдром старческой астении на фоне ХСН рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного прогноза и высокой смертности в данной когорте пациентов. Сделан вывод о необходимости включения в клиническую практику методов оценки «хрупкости» у пациентов с ХСН с последующей стратификацией риска и выбором индивидуальной тактики ведения.

Ключевые слова Синдром старческой астении; «хрупкость»; хроническая сердечная недостаточность; прогноз

Для цитирования Krivoshapova K.E., Vegner E.A., Barbarash O.L. Frailty syndrome as an independent predictor of adverse prognosis in patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2022;62(3):89–96. [Russian: Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2022;62(3):89–96]

Автор для переписки Кривошапова Кристина Евгеньевна. E-mail: ya.kristi89@yandex.ru

По мере роста численности населения в возрасте старше 65 лет закономерно увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом ССЗ у пожилых пациентов встречаются чаще, чем инфекционные заболевания, рак различной локализации и заболевания легких [1]. Среди ССЗ у пожилых пациентов хроническая сердечная недостаточность (ХСН) служит основной причиной смертности. Важно отметить, что население старше 65 лет составляет более 80% пациентов с ХСН, а частота выявления ХСН достигает 10 на 1 тыс. человек в возрасте старше 65 лет [1]. Приблизительно 25% пожилых пациентов с ХСН имеют признаки синдрома старческой астении (ССА), характеризующегося сниженной толерантностью к биологическим стресс-факторам, повышенной уязвимостью [2–4], что увеличивает риск развития неблагоприятных исходов.

В исследовании W. Nadruz и соавт. [5] продемонстрировано, что ССА является независимым предиктором дисфункции сердечно-сосудистой системы, прогрессирования ХСН, высокого риска смерти в когорте пациентов с ХСН, при этом ХСН и «хрупкость» могут быть взаимосвязаны благодаря общим инициирующим агентам и единым звеньям в механизмах их развития.

В первом крупном мета-анализе 26 опубликованных исследований, включивших 6 896 пациентов с ХСН по всему миру, было выявлено, что «хрупкость» затрагивает каждого второго пациента. Общая распространенность ССА при ХСН составила 44,5% (95% доверительный интервал – ДИ 36,2–52,8; p<0,001) [6]. Следует отметить отсутствие единства в частоте выявления ССА при ХСН. В более ранних клинических исследованиях распространенность ССА у пациентов с ХСН составляла около 20% [7, 8].

«Хрупкость» одинаково часто выявлялась в разных возрастных группах [6]. H. Khan и соавт. [7] утверждают, что ССА у пациентов с ХСН не зависит от возраста, так как «хрупкость» может встречаться даже у более молодых (<60 лет) пациентов. Чаще всего ССА встречается у пожилых, одиноко живущих пациентов.

ССА у больных ХСН с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) встречается чаще, чем при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Возможно, такая тенденция связана с высокой частотой сопутствующих заболеваний у больных с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [9]. В результатах исследования G. R. Reeves и соавт. [10] сообщается, что ССА при острой декомпенсированной сердечной недостаточности (СН) выявляется чаще, чем при стабильном течении СН. Так, более 50% пациентов, поступивших в стационар с острой декомпенсацией СН, являются «хрупкими», чему могут способствовать хронические изменения скелетных мышц, вызванные длительным течением СН [11].

Связь между функциональным классом ХСН по NYHA и распространенностью ССА неясна: в одних исследованиях связь не выявлена, в ряде других – представлена линейная корреляция [6, 12]. Вероятно, разнородность полученных результатов связана с применением различных

методов диагностики ССА. Сочетание ХСН с ССА затрудняет диагностику «хрупкости», так как данные патологические состояния могут маскировать друг друга.

Единство механизмов развития хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении

Патофизиологические пути, лежащие в основе развития как ССА, так и ХСН, представляют собой мультисистемный каскад, который включает нарушения нейрогормональной, метаболической, воспалительной и иммунологической регуляции. Этот каскад патологических реакций приводит к усилению катаболических процессов и окислительного стресса, что способствует высвобождению провоспалительных медиаторов [13]. Активация биомаркеров воспаления приводит к усугублению катаболических процессов, способствующих возникновению «хрупкости». Дисбаланс между анаболическими и катаболическими процессами на фоне ХСН способствует снижению мышечной массы и силы, приводя к развитию саркопении, кахексии и «хрупкости». Тем не менее множественные взаимосвязанные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ССА и ХСН, остаются лишь частично изученными.

При ХСН и ССА активируются общие воспалительные пути. Потенциальная модель для общего патофизиологического пути развития ССА и ХСН включает дефектную митофагию и дисфункцию митохондрий внутри кардиомиоцитов и скелетных мышц, что вызывает гибель клеток и активацию врожденного иммунитета с последующим индуцированием хронического системного воспаления [14]. Так, в одном из экспериментальных исследований показано, что процесс митофагии в миокарде приводит к дисфункции митохондрий [15]. Кроме того, дефектная митофагия в миокарде приводит к гибели клеток и высвобождению митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая активирует рецептор TLR-9, что вызывает воспаление миокарда, перегрузку давлением и патологическую гипертрофию миокарда, в итоге развивается СН [15]. Дефектная митофагия также приводит к накоплению дефектных митохондрий, которые производят больше провоспалительных сигналов, способствуя повреждению в митохондриях молекулярных структур [16].

Подобный сюжет патофизиологических реакций описан и для скелетных мышц в процессе старения [17]. У пациентов старческого возраста уровень внеклеточной ДНК в плазме закономерно повышается с возрастом, приводя к активации TLR-9 (мембраносвязанные врожденные иммунные рецепторы), что способствует выработке провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF-α) и активации ко-стимулирующих молекул на дендритных клетках и макрофагах, врожденных сигнальных иммунных клетках [18]. При этом уровень ДНК в плазме крови, который увеличивается у пациентов старческого возраста, коррелирует с наличием ССА у пожилых пациентов.

Процессы старения организма, даже у здоровых лиц, неразрывно связаны с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов [19]. Слабо выраженное воспаление при процессе старения организма может быть стерильным или микробным. Стерильное воспаление может возникнуть в результате разрушения жировой ткани, скелетной мускулатуры или кардиомиоцитов [20]. «Хрупкость» ассоциируется с высоким уровнем циркулирующих TNF-α, IL-6, IFN-c и С-реактивного белка; уровень этих медиаторов также повышен у пациентов с ХСН [21].

В литературе активно обсуждаются биологические маркеры, характеризующие общность механизмов развития ХСН и ССА. Одним из таких маркеров является STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT. Он выполняет функцию белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста [22]. В исследованиях на мышах низкий уровень белка STAT3 ассоциировался с повышением активности провоспалительных цитокинов и, как следствие, приводил к фиброзу миокарда [23]. Кроме того, мыши с физиологическим старением имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, включая IL-1b, которые активируют воспаление [24]. В ряде исследований белок NLRP3, входящий в состав инфламмасомы (многобелкового олигомерного комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа), играет важную роль в развитии ССА, так как инфламмасомы способствуют созреванию и секреции провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18. Секреция этих цитокинов вызывает пироптоз – особый вид программируемой гибели клеток [25]. Следует отметить, что в исследованиях появляются данные об активации NLRP3 у пациентов с ХСН [26]. Следовательно, воспаление, индуцированное NLRP3, может быть общим путем взаимодействия «хрупкости» и ХСН.

Активно обсуждается и ряд других общих механизмов развития ХСН и ССА: генетическое программирование, накопление мутаций, антагонистическая плейотропия (процесс, в котором гены, участвующие в поддержании хорошего физического состояния, становятся пагубными по мере старения организма) и накопление поврежденных белков [27].

По мнению S.E. Wohlgemuth и соавт. [28], учитывая общность патофизиологических механизмов развития обсуждаемых патологических состояний, ХСН можно рассматривать как ускоренную форму старения. ХСН зачастую предшествует и усугубляет течение ССА. Гемо-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1206

динамические изменения, которые происходят на фоне ХСН, могут вызывать гипоксию тканей, как следствие – гибель клеток и хроническое воспаление. В свою очередь нейрогормональные пути, такие как ренин-ангиотензиновая система, через активацию симпатической части вегетативной нервной системы при развитии ХСН индуцируют врожденный иммунитет, что также приводит к хроническому системному воспалению [21].

Однако возможен и другой вариант развития событий. ССА может развиться самостоятельно. Старение клеток в таких структурах, как жировая ткань, лимфатическая система или сосудистое русло, может приводить к хроническому воспалению. Воспаление запускает процесс развития «хрупкости» и негативно влияет на функцию миокарда через отрицательные эффекты циркулирующих цитокинов [21]. Необходимо отметить, что хроническое воспаление (и связанная с ним дисфункция сосудистого русла) статистически значимо коррелирует именно с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [29], наиболее распространенной формой ХСН у пожилых людей [30].

Сложности диагностики синдрома старческой астении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В настоящее время выделяют два основных метода оценки ССА, созданных на основе моделей развития старческой астении. Фенотипическая модель предложена L.P. Fried и соавт. [31] по результатам когортного исследования, в которое вошли более 5 тыс. мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше. Данная модель включает 5 критериев ССА: снижение массы тела, низкая сила пожатия, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности. Таким образом, в основе данной модели в критериях выявления ССА лежит оценка лишь физического фенотипа хрупкости.

Другая модель развития ССА – модель накопления «дефицитов», или индекса старческой астении, разработана A.B. Mitnitski и соавт. [32]. Авторами был предложен список из 70 вопросов, которые были названы «дефицитами» и включили различные заболевания, симптомы и гериатрические синдромы. Индекс старческой астении рассчитывался по завершении комплексной оценки как отношение имеющихся у пациента «дефицитов» к их общему числу – чем ближе полученный индекс к единице, тем в большей степени выражен ССА. По результатам исследования «хрупкость» стала рассматриваться как накопленный «дефицит». Таким образом, в результате данного исследования была разработана концепция многомерной «хрупкости», которая включала изменения не только в физическом домене, но и наличие сопутствующих заболеваний, инвалидности, психологических и социальных компонентов.

Несмотря на то что в настоящее время понятие «хрупкости» широко используется в различных клинических исследованиях, до сих пор нет единого признанного инструмента для ее выявления [33]. Кроме того, отсутствие «золотого стандарта» и неудобство при использовании ряда подходов к диагностике ССА (продолжительность обследования, необходимость специального оборудования и т.д.) ограничивают выявление «хрупкости» в практическом здравоохранении. На фоне ХСН вероятность пропустить ССА довольно высока, особенно при оценке изменений только в физическом домене [34].

В 2019 г. рабочая группа Ассоциации специалистов по СН в составе Европейского общества кардиологов (ESC) выпустила меморандум, посвященный проблеме «хрупкости» среди пациентов с СН, в котором освещено несколько важных вопросов, таких как определение понятия «хрупкости» у пациентов с СН, обоснование необходимости ее выявления, определение основных доменов, которые войдут в индексную шкалу диагностики «хрупкости» для пациентов с ХСН [35]. Европейское общество кардиологов разработало новый подход к диагностике ССА у пациентов с ХСН, включающий оценку четырех доменов (клинического, физического, когнитивно-психологического и социального) как проявление основных детерминант «хрупкости» у пациентов с ХСН. Эти четыре домена впервые предложены E.Z. Gorodeski и соавт. [36] в качестве основных факторов, лежащих в основе развития неблагоприятного прогноза у пожилых пациентов с ХСН. По мнению этих авторов, «хрупкость» определяется в первую очередь с помощью изучения элементов физического домена. Ассоциация специалистов по ХСН полагает, что все четыре домена являются детерминантами ССА у пациентов с ХСН, так как отражают целостный подход к оценке астении.

Клинический домен

Клинический домен включает количество и тип сопутствующих заболеваний, в связи с тем, что у пациентов с ХСН некоторые сопутствующие заболевания имеют более высокую прогностическую значимость, чем сам ССА, следовательно, могут оказывать выраженное влияние на тактику ведения (использование ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у некоторых пациентов с тяжелой дисфункцией почек, имплантация кардиовертера-дефибриллятора и т.д.) [37]. Мультиморбидность пожилых пациентов зачастую приводит к полипрагмазии, которая способствует повышению риска развития неблагоприятных исходов, падений и госпитализаций. В соответствии с последними европейскими рекомендациями по ХСН лечение сопутствующих заболеваний является ключевым компонентом целостного подхода к ведению пациентов с ХСН [37]. Для оценки клинического

домена применяется кумулятивная шкала рейтинга заболеваний – CIRS-G [38].

Физические нарушения

У пациентов с ХСН физические нарушения ассоциированы с выраженным дисбалансом между анаболическими и катаболическими процессами в организме, что приводит к развитию саркопении, кахексии, вызывает зависимость от посторонней помощи, неспособность выполнять обычные действия в повседневной жизни, повышая риск падений. Таким образом, функциональное состояние пациента с ХСН было квалифицировано как отдельный домен. Оценка физических нарушений проводится с помощью шкалы Tinetti для оценки риска падений [39], теста измерения скорости ходьбы [40], шкалы физической активности для пожилых людей – PASE [41], шкалы инструментальной активности в повседневной жизни – IADL [42].

Когнитивные нарушения

Расстройства настроения и когнитивные нарушения, такие как депрессия, можно было бы рассматривать как сопутствующие заболевания, но в связи с их выраженным влиянием на статус «хрупкого» пациента прогноз и все данные нарушения включены в отдельный домен (психокогнитивный). Как когнитивные нарушения, так и депрессия могут способствовать ухудшению прогноза, снижению комплаенса, что в итоге приводит к социальной изоляции. Оценка когнитивных функций проводится с помощью краткой шкалы оценки психического статуса – MMSE [43], симптомы депрессии оцениваются с помощью шкалы оценки депрессии у пожилых – GDS [44].

Социальная поддержка

Необходимость социальной поддержки определяется с помощью опросника по оценке уровня социального обеспечения – SSA [45]. Несмотря на то что клинические и физические факторы могут негативно влиять на социальные аспекты жизни пожилого пациента с ХСН, изоляция или отсутствие поддержки (попечительства) могут ограничить доступ к медицинской помощи и тем самым повлиять на прогноз для «хрупких» пациентов, в связи с чем данный ряд факторов был определен как социальный домен. В одном из исследований выявлено, что у проживающих вне дома пожилых лиц наличие ССА повышает риск развития ХСН [46].

Таким образом, в основе ССА лежит комплекс взаимосвязанных нарушений функций различных органов и систем, которые вовлекают в патологический процесс весь организм. При этом восстановление функций различных элементов одного домена влечет за собой повышение устойчивости организма в целом. В ряде клинических исследований доказано, что составные элементы фенотипа «хрупкости» имеют более высокую прогностическую значимость, чем отдельные элементы ССА [47]. Индекс «хрупкости», предложенный Ассоциацией специалистов по ХСН, должен стать первым инструментом, специально разработанным для выявления ССА в популяции пациентов с ХСН. Изучение и внедрение данного индекса в клиническую практику повысит специфичность диагностики ССА у пациентов с ХСН и внесет весомый вклад в чувствительность прогностических моделей для пациентов данной категории. Для этого требуются дополнительные когортные клинические исследования среди пациентов с острой и хронической СН. Таким образом, основной целью новых клинических исследований должны стать разработка высокочувствительного метода диагностики «хрупкости» и создание прогностической модели для пациентов с ХСН. Полученные результаты позволят разработать индивидуальный мониторинг и план лечения, включая реабилитацию, трудотерапию, социальную поддержку, таким образом, снижая вероятность и/или предотвращая проявления «хрупкости» у пациентов с ХСН [48, 49].

Синдром старческой астении как маркер неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности

ССА негативно влияет на прогноз у пациентов с ХСН, так как «хрупкость» ускоряет прогрессирование ХСН и повышает заболеваемость и смертность [50]. Появление ССА у пациентов с ХСН повышает риск смерти в течение 1 года (2,13; 95% ДИ 1,07–4,23; p<0,001), увеличивает количество госпитализаций с более длительным сроком пребывания в стационаре (1,96; 95% ДИ 1,14–3,34; p<0,001) и значительно снижает вероятность продолжительности жизни более 10 лет (2,74; 95% ДИ 1,12–6,71; p<0,001). Кроме того, ССА снижает устойчивость пациентов с ХСН к ишемии миокарда, перегрузке давлением и объемом, что повышает риск развития нарушений ритма, инфаркта миокарда, приводя к декомпенсации и прогрессированию функциональных нарушений (3,04; 95% ДИ 1,80–5,15; p<0,001) [51]. В исследовании OPERA-HF выявлено, что психосоциальные факторы, такие как депрессия (1,74; 95% ДИ 1,24–2,44; p<0,01) или тревожные расстройства (1,67; 95% ДИ 1,21–2,30; p<0,01), которые ассоциированы с ССА, связаны с прогнозом у пациентов с ХСН, приводя к прогрессированию ХСН, повышая 30-дневную смертность в стационаре [52]. На фоне прогрессирующей ХСН ССА является независимым предиктором высокой смертности от различных причин (3,08; 95% ДИ 1,40–7,48; p=0,004), увеличения продолжительности пребывания в стациона-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1206

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 прибрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: 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 расчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.**

ре (2,9; 95% ДИ 1,1–7,4; p=0,004), повышенного риска повторной госпитализации (1,42; 95% ДИ 0,98–2,06; p=0,024), что показано на пациентах, которые находятся в листе ожидания на трансплантацию сердца или имплантацию устройств механической поддержки кровообращения в качестве «моста к трансплантации» [53]. Таким образом, ССА является независимым предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов с ХСН, что влечет негативные последствия для системы здравоохранения во всем мире ввиду отсутствия активного скрининга данного синдрома в клинической практике.

В ряде клинических исследований добавление индекса «хрупкости» в глобальный мета-анализ различных шкал риска при ХСН (MAGGIC) приводило к значительному повышению чувствительности и специфичности прогностических шкал (0,341; p=0,002) [47], что подтверждает важную прогностическую роль ССА; тем не менее полученные результаты до сих пор не имеют отражения в традиционных прогностических шкалах при ХСН.

Взгляд с позиции особенностей ведения «хрупких» пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Наличие ССА у пациентов с ХСН, особенно на фоне прогрессирующей ХСН, должно влиять на подходы к лечению пациентов такой категории [54]. Вследствие высокого риска развития неблагоприятных исходов и отрицательных результатов лечения некоторые вмешательства, такие как трансплантация сердца или имплантация устройств механической поддержки кровообращения в качестве «моста к трансплантации», могут стать неэффективными для «хрупких» пациентов (высокий риск смерти – 3,08; 95% ДИ 1,40–7,48; p=0,004) [53]. Таким образом, подобно эйджизму (дискриминации по возрасту) [55], наличие «хрупкости» может стать дискриминационным фактором как стереотип, приводящий к дискриминации отдельных людей или групп людей по наличию ССА. Одним из направлений современных клинических исследований являются разработка и внедрение нестандартных подходов к ведению «хрупких» пациентов с ХСН и единого объективного, в то же время простого в использовании инструмента для выявления пациентов такой категории в клинической практике. Чаще всего таким инструментом становятся различные модификации шкал «хрупкости», включающие оценку нескольких доменов.

Является ли ССА независимым патологическим процессом или результатом взаимодействия различных сопутствующих заболеваний, возникающих при старении организма, до сих пор неясно. Одни ученые считают, что ССА, как и другие заболевания, является независимым патологическим процессом. При этом не исключается существование двух форм «хрупкости»: одна связана со старением организма и последующим развитием саркопении и кахексии, но без признаков поражения органов-мишеней, а другая, более распространенная форма, встречается в комплексе с сопутствующими заболеваниями [31]. Болезнь органа-мишени, такая как ХСН, усугубляет течение ССА. Кроме того, до сих пор неясно, может ли «хрупкость» приводить к развитию ХСН, вызывая дисфункцию сердечной мышцы.

Все пациенты с ХСН независимо от возрастной группы подвержены риску развития ССА, при этом не все пожилые коморбидные пациенты с ХСН являются «хрупкими», следовательно, пожилой возраст не является обязательным критерием старческой астении. В соответствии с меморандумом рабочей группы Ассоциации специалистов по СН в составе Европейского общества кардиологов (ESC), посвященным «хрупкости» среди пациентов с СН, состояние у всех пациентов с ХСН должно быть оценено на наличие «хрупкости» независимо от возрастных групп, что позволит более точно определить индивидуальный прогноз. У пациентов с ХСН лучше определять ССА, используя комплексный подход, чем только оценку физического домена, выявление обратимых критериев ССА может улучшить прогноз для «хрупких» пациентов с ХСН.

«Хрупкость» не должна ассоциироваться с биологическим старением организма, при этом наличие ХСН не является обязательным предиктором ССА. «Хрупкость» – это динамическое и частично обратимое состояние, состоящее из четырех основных доменов. Выявление этих основных компонентов ССА может помочь в управлении и улучшении результатов лечения ХСН. Оценка «хрупкости» у пациентов с ХСН должна быть включена в клиническую практику, так как выявление ССА может помочь в стратификации риска, выборе индивидуальной тактики ведения пациентов с ХСН, уменьшении или предотвращении негативных последствий. Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение особенностей патофизиологического взаимодействия ССА и ХСН, а также чувствительности и специфичности разработанного индекса «хрупкости» для пациентов с ХСН.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы ФГБНУ «НИИ КПССЗ» № 0546-2019-0003 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.08.2020

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1206

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2013 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2013;127(1):6–245. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad
2. Dodson JA, Chaudhry SI. Geriatric Conditions in Heart Failure. Current Cardiovascular Risk Reports. 2012;6(5):404–10. DOI: 10.1007/s12170-012-0259-8
3. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunananthan S et al. Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm--Issues and Controversies. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2007;62(7):731–7. DOI: 10.1093/gerona/62.7.731
4. Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: A systematic literature review. Ageing Research Reviews. 2013;12(2):719–36. DOI: 10.1016/j.arr.2012.03.001
5. Nadruz W, Kitzman D, Windham BG, Kucharska-Newton A, Butler K, Palta P et al. Cardiovascular Dysfunction and Frailty Among Older Adults in the Community: The ARIC Study. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2017;72(7):958–64. DOI: 10.1093/gerona/glw199
6. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Cardiology. 2017;236:283–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.153
7. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: The health, aging, and body composition study. American Heart Journal. 2013;166(5):887–94. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.032
8. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL et al. Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2005;53(8):1321–30. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x
9. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040
10. Reeves GR, Whellan DJ, Patel MJ, O'Connor CM, Duncan P, Eggebeen JD et al. Comparison of Frequency of Frailty and Severely Impaired Physical Function in Patients ≥60 Years Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure Versus Chronic Stable Heart Failure With Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. The American Journal of Cardiology. 2016;117(12):1953–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.046
11. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2014;306(9):H1364–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00004.2014
12. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. European Journal of Heart Failure. 2018;20(11):1570–7. DOI: 10.1002/ejhf.1308
13. Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, Wiese B, Albaina O, Bernabei R et al. The essence of frailty: A systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. European Journal of Internal Medicine. 2018;56:3–10. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.04.023
14. Wu W, Xu H, Wang Z, Mao Y, Yuan L, Luo W et al. PINK1-Parkin-Mediated Mitophagy Protects Mitochondrial Integrity and Prevents Metabolic Stress-Induced Endothelial Injury. PLOS ONE. 2015;10(7):e0132499. DOI: 10.1371/journal.pone.0132499
15. Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi M, Iwai-Kanai E, Ueyama T et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. Nature Communications. 2013;4(1):2308. DOI: 10.1038/ncomms3308
16. Dall'Olio F, Vanhooren V, Chen CC, Slagboom PE, Wuhrer M, Franceschi C. N-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: A link with inflammaging. Ageing Research Reviews. 2013;12(2):685–98. DOI: 10.1016/j.arr.2012.02.002
17. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(15):5618–23. DOI: 10.1073/pnas.0501559102
18. Jylhävä J, Nevalainen T, Marttila S, Jylhä M, Hervonen A, Hurme M. Characterization of the role of distinct plasma cell-free DNA species in age-associated inflammation and frailty. Aging Cell. 2013;12(3):388–97. DOI: 10.1111/acel.12058
19. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. Experimental and Molecular Pathology. 2006;80(3):219–27. DOI: 10.1016/j.yexmp.2005.11.004
20. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. European Heart Journal. 2016;37(21):1684–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw008
21. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. Circulation Research. 2015;116(7):1254–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317
22. Akira S, Nishio Y, Inoue M, Wang X-J, We S, Matsusaka T et al. Molecular cloning of APRF, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway. Cell. 1994;77(1):63–71. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90235-6
23. Jacoby JJ, Kalinowski A, Liu M-G, Zhang SS-M, Gao Q, Chai G-X et al. Cardiomyocyte-restricted knockout of STAT3 results in higher sensitivity to inflammation, cardiac fibrosis, and heart failure with advanced age. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(22):12929–34. DOI: 10.1073/pnas.2134694100
24. Karuppagounder V, Giridharan VV, Arumugam S, Sreedhar R, Palaniyandi SS, Krishnamurthy P et al. Modulation of Macrophage Polarization and HMGB1-TLR2/TLR4 Cascade Plays a Crucial Role for Cardiac Remodeling in Senescence-Accelerated Prone Mice. PLOS ONE. 2016;11(4):e0152922. DOI: 10.1371/journal.pone.0152922
25. Youm Y-H, Grant RW, McCabe LR, Albarado DC, Nguyen KY, Ravussin A et al. Canonical Nlrp3 Inflammasome Links Systemic Low-Grade Inflammation to Functional Decline in Aging. Cell Metabolism. 2013;18(4):519–32. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.010
26. Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The Importance of NLRP3 Inflammasome in Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2015;21(7):586–93. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.04.014
27. Gladyshev VN. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. Aging Cell. 2016;15(4):594–602. DOI: 10.1111/acel.12480
28. Wohlgemuth SE, Calvani R, Marzetti E. The interplay between autophagy and mitochondrial dysfunction in oxidative stress-induced cardiac aging and pathology. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2014;71:62–70. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.03.007
29. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. JACC. Heart failure. 2016;4(4):312–24. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
30. Upadhya B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2015;83:73–87. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.025
31. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2001;56(3):M146–57. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146

32. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. The Scientific World Journal. 2001;1:323–36. DOI: 10.1100/tsw.2001.58
33. McDonagh J, Martin L, Ferguson C, Jha SR, Macdonald PS, Davidson PM et al. Frailty assessment instruments in heart failure: A systematic review. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2018;17(1):23–35. DOI: 10.1177/1474515117708888
34. Abete P, Basile C, Bulli G, Curcio F, Liguori I, Della-Morte D et al. The Italian version of the "frailty index" based on deficits in health: a validation study. Aging Clinical and Experimental Research. 2017;29(5):913–26. DOI: 10.1007/s40520-017-0793-9
35. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. European Journal of Heart Failure. 2019;21(11):1299–305. DOI: 10.1002/ejhf.1611
36. Gorodeski EZ, Goyal P, Hummel SL, Krishnaswami A, Goodlin SJ, Hart LL et al. Domain Management Approach to Heart Failure in the Geriatric Patient. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(17):1921–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.059
37. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
38. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Russo S et al. Charlson Comorbidity Index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. Age and Ageing. 2009;38(6):734–40. DOI: 10.1093/ageing/afp165
39. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls Efficacy as a Measure of Fear of Falling. Journal of Gerontology. 1990;45(6):P239–43. DOI: 10.1093/geronj/45.6.P239
40. Goldberg A, Schepens S. Measurement error and minimum detectable change in 4-meter gait speed in older adults. Aging Clinical and Experimental Research. 2011;23(5–6):406–12. DOI: 10.1007/BF03325236
41. Cacciatore F, Mazzella F, Viati L, Longobardi G, Magliocca A, Basile C et al. Physical activity is inversely related to drug consumption in elderly patients with cardiovascular events. European Review of Aging and Physical Activity. 2013;10(2):151–6. DOI: 10.1007/s11556-013-0130-z
42. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist. 1969;9(3):179–86. DOI: 10.1093/geront/9.3_Part_1.179
43. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Paolisso G, Amato L, Canonico S et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population: Journal of Hypertension. 1997;15(2):135–42. DOI: 10.1097/00004872-199715020-00003
44. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Gargiulo G et al. Depressive symptoms predict mortality in elderly subjects with chronic heart failure. European Journal of Clinical Investigation. 2011;41(12):1310–7. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02544.x
45. Mazzella F, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Rossetti M, Abbruzzese R et al. Social support and long-term mortality in the elderly: Role of comorbidity. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2010;51(3):323–8. DOI: 10.1016/j.archger.2010.01.011
46. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA et al. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2006;54(6):991–1001. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x
47. Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E et al. Incremental Value of Objective Frailty Assessment to Predict Mortality in Elderly Patients Hospitalized for Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2018;24(11):723–32. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.06.006
48. Gielen S, Simm A. Frailty and cardiac rehabilitation: A long-neglected connection. European Journal of Preventive Cardiology. 2017;24(14):1488–9. DOI: 10.1177/2047487317707842
49. Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Yu.V., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiia. 2018;58(12S):42–72. [Russian: Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(12S):42-72]. DOI: 10.18087/cardio.2560
50. Bottle A, Kim D, Hayhoe B, Majeed A, Aylin P, Clegg A et al. Frailty and co-morbidity predict first hospitalisation after heart failure diagnosis in primary care: population-based observational study in England. Age and Ageing. 2019;48(3):347–54. DOI: 10.1093/ageing/afy194
51. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. European Journal of Heart Failure. 2016;18(7):869–75. DOI: 10.1002/ejhf.518
52. Sokoreli I, Pauws SC, Steyerberg EW, de Vries G-J, Riistama JM, Tesanovic A et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. European Journal of Heart Failure. 2018;20(4):689–96. DOI: 10.1002/ejhf.1112
53. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, Daly RC, Stulak JM, McNallan SM et al. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2014;33(4):359–65. DOI: 10.1016/j.healun.2013.12.014
54. Kotovskaya Yu.V., Rozanov A.V., Kurashev D.Kh., Tkacheva O.N. Heart failure and senile asthenia syndrome. Medical Council. 2018;16:72–9. [Russian: Котовская Ю.В., Розанов А.В., Курашев Д.Х., Ткачева О.Н. Сердечная недостаточность и синдром старческой астении. Медицинский Совет. 2018;16:72-9]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-16-72-79
55. Bowling A. Ageism in cardiology. BMJ. 1999;319(7221):1353–5. DOI: 10.1136/bmj.319.7221.1353

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2022;62(3). DOI: 10.18087/cardio.2022.3.n1206

НОВИНКА*

Риолма®

эплеренон 25 мг, 50 мг

- **Для снижения смертности и числа госпитализаций[1,2]**
- **Для защиты органов-мишеней[1]**
- **Качество компании КРКА**

Риолма® показана пациентам с ХСН и ИМ с признаками ХСН[2]

ПОМОГАЯ СЕРДЦУ

Список сокращений:
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда

Источники информации: 1. Орлова Н. В., Спирякина Я. Г. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 36–40. DOI: 10.26442/2075-1753_ 2018.10.36-40. **2.** Полная информация о показаниях препарата Риолма® содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

* Новинка в ассортименте препаратов под товарным знаком КРКА

НАЙТИ В АПТЕКАХ ВАШЕГО ГОРОДА

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1
Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

KRKA