

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

СНФВ И СНСФВ – ЭТО ДВА РАЗНЫХ
САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ
ОДНО ЗАБОЛЕВАНИЕ, НО НА РАЗНЫХ
ЭТАПАХ СВОЕГО РАЗВИТИЯ?

РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ
ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ
МГТ ПАЦИЕНТАМ С СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ
ДОКУМЕНТ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, АФР

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА,
ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У ПАЦИЕНТОВ
С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ
НА ФОНЕ БОРТЕЗОМИСОДЕРЖАЮЩЕЙ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА
ИНКЛИСИРАН У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ
ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

МОЖЕТ ЛИ ЛИПОФИЛЬНЫЙ СТАТИН
ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ
СНСФВ У ПАЦИЕНТОВ С АГ И ОЖИРЕНИЕМ?

СВЯЗЬ ССЗ С ГОСПИТАЛЬНОЙ
ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ ПРИ COVID-19

SYSTEMIC COAGULATION INFLAMMATION
INDEX ASSOCIATED WITH BLEEDING IN ACS

THE RELATIONSHIP BETWEEN GLOBAL LEFT
VENTRICULAR FUNCTION, AS INDICATED
BY THE TEI INDEX, AND LONG-TERM
SURVIVAL IN PATIENTS WITH NON-ISCHEMIC,
DILATED CARDIOMYOPATHY

10'2023

Том 63

Карта мероприятий 2023



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



ОССН



Санкт-Петербург



Москва



Казань



Саратов



Тюмень



Грозный

Махачкала



Омск

24-25 марта

📍 Саратов

Региональный конгресс РКО

15 апреля

📍 Махачкала

Региональный конгресс ОССН

20-22 апреля

📍 Санкт-Петербург

Образовательный форум «Российские дни сердца 2023»

26-27 мая

📍 Тюмень

Региональный конгресс РКО

01 июня

📍 Казань

Региональный конгресс ОССН

15-16 сентября

📍 Омск

Региональный конгресс РКО

21-23 сентября

📍 Москва

Российский национальный конгресс кардиологов 2023

Ноябрь 2023

📍 Грозный

Региональный конгресс РКО

08-09 декабря

📍 Москва

Национальный конгресс «Сердечная недостаточность 2023»

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

10'2023

Том 63

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

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

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

РЕДАКЦИЯ

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

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Мареев Ю. В.,
Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

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

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

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

ИНДЕКСЫ 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 – 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)
Галавич 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)
Задонченко 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)
ŠEŠKA 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 18.10.2023. Тираж 17 500 экз.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Сердечная недостаточность с низкой и с сохраненной фракцией выброса
левого желудочка – это два разных самостоятельных заболевания
или одно заболевание, но на разных этапах своего развития?

Как это влияет на выбор терапии и ее эффективность?

Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. 4

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной
терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями
Согласительный документ Российского Кардиологического Общества, Российского
Общества Акушеров Гинекологов, Российской Ассоциации Эндокринологов,
Евразийской Ассоциации Терапевтов, Ассоциации Флебологов России

Со-председатели: Шляхто Е.В., Сухих Г.Т.,

Серов В.Н., Дедов И.И., Арутюнов Г.П., Сучков И.А.

Ответственный секретарь рабочей группы: Орлова Я.А.

Рабочая группа: Андреева Е.Н., Юреньева С.В., Явелов И.С., Ярмолинская М.И.,

Виллевадьде С.В., Григорян О.Р., Дудинская Е.Н., Илюхин Е.А., Козиолова Н.А.,

Сергиенко И.В., Сметник А.А., Тапильская Н.И.

Эксперты: Артымук Н.В., Арутюнов А.Г., Балан В.Е., Баранов И.И., Бобров С.А.,

Габидуллина Р.И., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Дженина О.В., Доброхотова Ю.Э.,

Дубровина С.О., Енькова Е.В., Ермакова Е.И., Зырянов С.К., Каткова Н.Ю.,

Карахалис А.Ю., Кирсанова Т.В., Кузнецова Т.Ю., Макаренко Т.А., Мальцева Л.И.,

Мальчикова С.В., Недогода С.В., Никулина С.Ю., Обоскалова Т.А., Петрова М.М.,

Плисюк А.Г., Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Протасова А.Э., Савельева И.В.,

Сандакова Е.А., Сахаутдинова И.В., Селихова М.С., Соколова Т.М., Сотникова Л.С.,

Спиридонова Н.В., Тарловская Е.И., Фомин И.В., Хамошина М.Б., Чесникова А.И.,

Чумакова Г.А., Шапошник И.И. 9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Изучение активности системного воспаления и структурно-функционального
состояния миокарда, их взаимосвязь у пациентов с множественной миеломой
на фоне бортезомибсодержащей противоопухолевой терапии

Фомина Е.В., Карданова С.А., Бочкарникова О.В., Муртузалиев Ш.М.,

Апполонова С.А., Маркин П.А., Привалова Е.В., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н. 29

Первый опыт применения препарата инклизаран

у пациентов с острым ишемическим инсультом

Черепянский М.С., Пономарева Г.М., Скиба Я.Б.,

Абакаров Р.М., Дудайте В.В., Черепянская А.А. 39

Может ли липофильный статин повысить эффективность лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением? <i>Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Намазова Г. А., Завьялова А. И.</i>	47
--	----

Хроническая болезнь почек – предиктор рецидива кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий, возобновивших антикоагулянтную терапию (по данным РЕГистра длительной Антитромботической Терапии РЕГАТА-2) <i>Кропачева Е. С., Землянская О. А., Панченко Е. П.</i>	55
---	----

Связь сердечно-сосудистых заболеваний с госпитальной летальностью при COVID-19 <i>Погосова Н. В., Ежов М. В., Баринаева И. В., Аюшева А. К., Кучиев Д. Т., Попова А. Б., Арутюнов А. А., Бойцов С. А.</i>	63
--	----

Systemic Coagulation Inflammation Index Associated With Bleeding in Acute Coronary Syndrome <i>Ismet Zengin, Kübra Severgün.</i>	72
---	----

The Relationship Between Global Left Ventricular Function, as Indicated by the Tei Index, and Long-Term Survival in Patients With Non-Ischemic, Dilated Cardiomyopathy <i>Mustafa Karabacak, Ahmet Peynirci, Omer Ozdil, Senol Tayyar, Mevlüt Serdar Kuyumcu</i>	78
---	----

Left Atrial Mechanical Function And Stiffness In Patients With Premature Ventricular Contraction: A Speckle Tracking Study <i>Tufan Gunay, Selvi Cosar Oztas</i>	84
---	----

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

Дисфункция левого желудочка у пациентов, перенесших высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток <i>Потемкина Н. А., Зейналова П. А., Петрова Г. Д., Новикова А. И., Андреева О. В., Кули-Заде З. А., Фашафша Заки З. А., Чомахидзе П. Ш., Полтавская М. Г.</i>	91
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Coronary Involvement Of Behçet's Disease: Saccular Coronary Artery Aneurysm <i>Erdoğan Yaşar</i>	95
---	----

Агеев Ф.Т.¹, Овчинников А.Г.^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С НИЗКОЙ И С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА – ЭТО ДВА РАЗНЫХ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ ОДНО ЗАБОЛЕВАНИЕ, НО НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ СВОЕГО РАЗВИТИЯ? КАК ЭТО ВЛИЯЕТ НА ВЫБОР ТЕРАПИИ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ?

В статье обсуждается вопрос, можно ли на основании «внешнего» сходства терапии больных сердечной недостаточностью (СН) с низкой (СНнФВ) и с сохраненной (СНсФВ) фракциями выброса левого желудочка (ФВЛЖ) делать вывод о том, что любая СН на протяжении всего диапазона ФВЛЖ является единым целостным заболеванием и позиционирование СНсФВ и СНнФВ как отдельных самостоятельных заболеваний не является правомочным?

Ключевые слова Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНсФВ; лечение СНсФВ

Для цитирования Ageev F. T., Ovchinnikov A. G. Heart Failure With Low and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction – are These Two Different Independent Diseases or One Disease, but at Different Stages of its Progression? How Does This Affect the Choice of Therapy and Its Effectiveness? *Kardiologia*. 2023;63(10):4–8. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с низкой и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – это два разных самостоятельных заболевания или одно заболевание, но на разных этапах своего развития? Как это влияет на выбор терапии и ее эффективность? *Кардиология*. 2023;63(10):4–8].

Автор для переписки Агеев Фаиль Тайпович. E-mail: ftageev@gmail.com

Вопрос

В лечении больных сердечной недостаточностью как со сниженной (СНнФВ), так и с сохраненной фракциями выброса левого желудочка (СНсФВ) рекомендовано применение практически одних и тех же препаратов: мочегонных, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера типа 2 (ИНГЛТ2), валсартана/сакубитрила (АРНИ), антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР). Значит ли это, что любая сердечная недостаточность – это единое целостное заболевание и выделение СНсФВ в отдельное самостоятельное заболевание не является правомочным?

Ответ

В настоящее время обсуждаются две основные концепции появления и развития синдрома ХСН. Первая концепция представляет ХСН как спектр фенотипов на разных траекториях единого процесса, без разделения больных на независимые друг от друга фенотипы СНнФВ и СНсФВ [1]. Заболевание начинается с утраты части работоспособных кардиомиоцитов (чаще при инфаркте миокарда), сопровождается развитием ремоделирования сердца с постепенным снижением ФВЛЖ как «продольного» объединяющего гемодинамического показателя и, что принципиально важно, компенсаторной реакцией нейрогуморальных систем. При этом гиперактивации нейрогормонов отводится роль главной движущей силы

развития сердечной недостаточности. Другая концепция предусматривает выделение двух патогенетически самостоятельных фенотипов ХСН: СНнФВ и СНсФВ [1]. Если механизм развития СНнФВ соответствует первой концепции, то фенотип СНсФВ развивается по другим законам. Первопричиной СНсФВ является не утрата части работоспособного миокарда, а низкоинтенсивное провоспалительное состояние, затрагивающее миокард и присущее таким коморбидностям, как ожирение, диабет, гипертония с гипертрофией ЛЖ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП) и др. Движущей силой процесса являются низкоинтенсивное воспалительное повреждение кардиомиоцитов (КМЦ) и избыточное отложение коллагена в межклеточном пространстве (фиброз миокарда), что совокупно приводит к росту камерной жесткости, развитию диастолической дисфункции и типичной клинике ХСН. При этом вклад нейрогуморальной активации в развитие сердечной недостаточности минимален и, как правило, ограничен лишь избыточным альдостероном (табл.1).

Таким образом при выборе патогенетически обоснованной терапии больных с одышкой, отеками и т.д. мы имеем дело с принципиально разными концепциями: нейрогуморальной при СНнФВ и воспалительной/фиброзной при СНсФВ. Тогда возникает закономерный вопрос: почему в обоих случаях рекомендуется внешне похожая терапия?

Центральная иллюстрация. Принципиальные сходства и отличия в рекомендованной терапии сердечной недостаточности у больных с низкой ($\leq 40\%$) и с сохраненной ($\geq 50\%$) фракцией выброса левого желудочка в соответствии с Рекомендациями 2022 АНА/ACC/HFSA [2]

СНнФВ: ФВЛЖ $\leq 40\%$	СНсФВ: ФВЛЖ $\geq 50\%$	
Диуретики при необходимости Класс I	Диуретики при необходимости Класс I	
иНГЛТ-2 Класс I	иНГЛТ-2 Класс IIA	
АРНИ при NYHA II-III; иАПФ или БРА при NYHA II-IV Класс I	АРНИ Класс IIB	
АМКР Класс I	АМКР Класс IIB	
Бета-блокаторы Класс I	БРА Класс IIB	
Характерно для СНнФВ:	Характерно для СНсФВ:	
1) все нейрогуморальные модуляторы – I класс 2) ИНГЛТ-2 – I класс 3) для всех нейрогуморальных модуляторов – доказано $\downarrow$ общей смертности	1) нет ИАПФ и ББ 2) АРНИ, АМКР – IIB класс 3) ИНГЛТ-2 – IIA класс 4) при ФВ $> 65\%$ – не достоверно 5) доказано для $\downarrow$ риска первичной конечной точки [сердечно-сосудистая смерть (ССС) + госпитализация из-за ХСН]; отдельно для СССР – не доказано 6) $\downarrow$ общей смертности – ни для кого не доказано	ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера типа 2; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АРНИ – антагонист рецепторов непрямого ангиотензина; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; Функциональная классификация NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

Таблица 1. Морфологические и нейрогуморальные отличия, лежащие в основе патогенеза сердечной недостаточности со сниженной и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Параметры	ФВЛЖ $\geq 50\%$ (СНсФВ)	ФВЛЖ $< 50\%$ (СНнФВ)
Патогенетические механизмы	МС воспаление	Гибель КМЦ
Структура/функция ЛЖ		
Объем ЛЖ	$\leftrightarrow$	$\uparrow$
Толщина стенок	$\uparrow$	$\leftrightarrow$
Ремоделирование	Концентрическое	Эксцентрическое
ФВЛЖ	$\leftrightarrow$	$\downarrow$
Жесткость ЛЖ	$\uparrow$	$\downarrow$
Активация гормонов		
РАС	+/-	+++
САС	+/-	+++
НУП	+/-	+++
Альдостерон	++	+++
Фиброз	Интерстициальный/ реактивный	Фокальный/ заместительный

На самом деле это сходство действительно только внешнее. Как видно из рекомендаций 2022 АНА/ACC/HFSA [2], лечение больных СНнФВ (ФВ $< 40\%$) опирается почти исключительно на избыточность нейрогуморальной реакции (центральная иллюстрация). Все нейрогуморальные модуляторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), АРНИ (валсартан/сакубитрил), а также блокаторы симпатoadrenalовой системы (бета-блокаторы, ББ) и АМКР, демонстрируют высокую эффективность, снижая не только все сердечно-сосудистые показатели, но даже и общую смертность (класс I, уровень доказанности A).

В терапии больных СНсФВ (ФВ $> 50\%$) лечение с опорой на нейрогуморальную концепцию выглядит не столь «бравурно» и убедительно. Так, иАПФ и ББ в связи с недоказанностью эффекта не упоминаются вообще, АРНИ и АМКР имеют всего лишь IIB класс пользы со «слабым» уровнем доказанности. Причем речь идет о комбинированной первичной точке (сердечно-сосудистая смерть + госпитализация из-за декомпенсации ХСН) и не распространяется на отдельно взятую сердечно-сосудистую и, тем более, общую смертность, как это имеет место у боль-

ных с ФВЛЖ <40%. Особняком стоят ИНГАТ2, которые достаточно эффективны у больных ХСН как при низкой, так и при сохраненной ФВЛЖ, но и они имеют vyšший класс и уровень доказанности IA только при низкой ФВЛЖ, а при сохраненной ФВЛЖ – всего лишь IIA¹. Следует добавить, что никакая терапия из рекомендованной для СНсФВ не показала прямого достоверного положительного влияния на прогноз больных с ФВЛЖ >60–65%.

Таким образом, несмотря на некоторое сходство терапии, различия в ее эффективности более очевидны, что не подтверждает концепции «единого» ХСН-заболевания и, скорее, говорит в пользу концепции двух самостоятельных фенотипов ХСН.

Тем не менее в чем может быть причина выявленного сходства и различий в реакции на терапию? В частности, чем объяснить некоторый успех классических нейрогуморальных модуляторов – АРНИ, БРА и АМКР у больных с воспалительной/фиброзной СНсФВ и в чем заключается феномен ИНГАТ2, которые эффективны при всех фенотипах ХСН? Во-первых, учитывая гетерогенность генеза СНсФВ, нельзя у всех больных с ФВЛЖ >50% исключить присутствие нейрогуморального компонента в развитии заболевания, что объясняет некоторый частичный позитивный эффект от применения АРНИ и БРА, по крайней мере, в пределах ФВЛЖ до 60–65%.

Во-вторых, фиброз миокарда, как интерстициальный при СНсФВ, так и фокальный, присущий СНнФВ, в обоих вариантах чувствителен к терапии АМКР. В-третьих, в отношении феномена ИНГАТ2 было доказано, что препараты этого класса обладают как собственным гемодинамическим и нейрогуморальным влиянием [6, 7], так и способностью прямого положительного воздействия на КМЦ, что крайне важно и в условиях миоцитарного дефицита при СНнФВ, и при микровоспалении и реактивном интерстициальном фиброзе при СНсФВ. За счет активации внутриклеточных процессов аутофагии, глифлозины добиваются устойчивости КМЦ к оксидативному стрессу и обеспечивают благоприятные условия для репарации поврежденных клеточных органелл; восстанавливая подавленные процессы митохондриального дыхания, мобилизуют утраченные в процессе заболевания энергетические ресурсы клеток сердца [8, 9]. Уникальный двойной механизм действия позволяет глифлозинам эффективно реализовывать себя как в условиях нейрогуморальной бури, так и на воспалительном/фиброзном треке развития заболевания. Не удивительно, что ИНГАТ2 занимают первую строчку в рекомендациях по лечению как СНнФВ, так и СНсФВ.

В меньшей степени, но этот дуализм относится и к АРНИ: присутствующий в молекуле этого комплекса валсартан обеспечивает нейрогуморальную модуляцию, более востребованную при СНнФВ, а ингибитор неприлизина сакубитрил не только усиливает нейрогуморальную поддержку, но и оказывает противовоспалительное/антифибротическое действие, необходимое для СНсФВ.

Другими словами, у больных СНнФВ более востребованы нейрогуморальные эффекты, а у больных с воспалительной/фиброзной СНсФВ – противовоспалительные и антифибротические качества, которые в разной степени присущи этим препаратам.

Однако при всей убедительности концепции существования двух независимых фенотипов ХСН – нейрогуморального, характерного для СНнФВ, и воспалительного/фиброзного, характерного для СНсФВ, существует одно противоречие, требующее специального объяснения: у больных ХСН с ФВЛЖ >60–65% ни нейрогуморальные модуляторы, включая АРНИ, ни ИНГАТ2 не доказали способности достоверно влиять на прогноз [10].

Этот факт стал «камнем преткновения» для обеих концепций развития ХСН и предметом более детального исследования. Одно из популярных объяснений экспертов состоит в том, что «нейрогормональное влияние» в патогенезе ХСН простирается выше уровня ФВЛЖ 50%, но постепенно убывает по мере роста ФВЛЖ и сходит на нет при величине ФВЛЖ >60–65% [10]. Вклад воспалительного/фиброзного механизма, наоборот, постепенно возрастает и становится преобладающим в диапазоне ФВЛЖ >60–65%, меняя гемодинамический рельеф работы сердца, что требует рассмотрения иного терапевтического подхода и препаратов с иным механизмом действия. Что на самом деле происходит у больных ХСН с гемодинамикой и с сердцем за горизонтом ФВЛЖ >60–65% – предмет острых дискуссий и более детальных исследований [11]. Но именно такой взгляд на динамику эффективности классической терапии ХСН по всей траектории ФВЛЖ все больше склоняет экспертов к выводу о необходимости переосмысления абсолютной роли ФВЛЖ как всеобъемлющего «продольного» фактора сердечной недостаточности в целом и необходимости «сдвига вправо» ее нормы вплоть до 60–65%, в частности [10]. Детальный обзор мнений по поводу «нормы» величины ФВЛЖ был опубликован в этом году в № 6 нашего журнала [12].

¹ К моменту публикации статьи вышло обновление 2023 года Европейских Рекомендаций по диагностике и лечению сердечной недостаточности, касающиеся больных СНсФВ [3], в которых ИНГАТ2 присвоен уровень и класс доказательности IA вместо IIA, как это было в предыдущей версии. Это изменение связано с более чем убедительными результатами исследования DELIVER с дапаглифлозином у больных с ХСН и ФВЛЖ >40% [4], которые в совокупности с результатами исследования EMPEROR preserved с эмпаглифлозином [5] позволили повысить класс и уровень ИНГАТ2 в лечении СНсФВ.



И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...

Верошпирон Калийсберегающий диуретик

СПИРОНОЛАКТОН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

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



 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» Россия,
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
+7(495) 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Рег. уд. – таблетки 25 мг – ПН012681/01 от 14.05.2019
капсулы 50 и 100 мг – ПН011953/01 от 05.09.2019
Инструкция по медицинскому применению препарата
Верошпирон.

В заключение следует отметить, что анализ рекомендованной терапии больным СНнФВ и СНсФВ показал, что различий больше, чем сходств, но самое главное – эти отличия «глубже» по смыслу, поскольку носят патогенетический характер. Поставленный вопрос вскрыл более существенную проблему – проблему современного понимания самой природы синдрома сер-

дечной недостаточности, конкретных механизмов ее развития, а также роли ФВЛЖ в диагностике и ранжировании больных ХСН.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3): 3–12. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3–12]. DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2376
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2023;ehad195. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
4. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
6. Packer M. Molecular, Cellular, and Clinical Evidence That Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Act as Neurohormonal Antagonists When Used for the Treatment of Chronic Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(16):e016270. DOI: 10.1161/JAHA.120.016270
7. Bosch A, Poglitsch M, Kannenkeril D, Kolwelter J, Striepe K, Ott C et al. Angiotensin pathways under therapy with empagliflozin in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2023;10(3):1635–42. DOI: 10.1002/ehf2.14313
8. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation*. 2022;146(18):1383–405. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732
9. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(21):2024–34. DOI: 10.1056/NEJMr2115011
10. Packer M. A reclassification of heart failure based on recognition of heart failure with normal to supernormal ejection fraction, a clinically common form of cardiac contracture, with distinctive pathophysiological and therapeutic features. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(5):669–72. DOI: 10.1002/ehf2.2849
11. Rosch S, Kresoja K-P, Besler C, Fengler K, Schöber AR, von Röder M et al. Characteristics of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Across the Range of Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation*. 2022;146(7):506–18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059280
12. Ageev F. T., Ovchinnikov A. G., Ageeva S. F., Mareev V. Yu. What is “normal left ventricular ejection fraction” and its relationship with the pathogenesis and effectiveness of the treatment of heart failure. *Kardiologiya*. 2023;63(6):69–74. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Агеева С.Ф., Мареев В.Ю. Что такое «нормальная фракция выброса левого желудочка» и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2023;63(6):69–74]. DOI: 10.18087/cardio.2023.6.n2404

Со-председатели: Шляхто Е. В.¹, Сухих Г. Т.², Серов В. Н.², Дедов И. И.³, Арутюнов Г. П.⁴, Сучков И. А.⁵

Ответственный секретарь рабочей группы: Орлова Я. А.⁶

Рабочая группа: Андреева Е. Н.^{3,13}, Юренева С. В.², Явелов И. С.⁷, Ярмолинская М. И.⁸, Виллеваальде С. В.¹, Григорян О. Р.³, Дудинская Е. Н.⁹, Илюхин Е. А.¹⁰, Козиолова Н. А.¹¹, Сергиенко И. В.¹², Сметник А. А.², Тапильская Н. И.⁸

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «РязГМУ И. П. Павлова» Минздрава РФ, Рязань, Россия

⁶ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁸ ФГБНУ «НИИ акушерства и гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

⁹ Российский Геронтологический научно-клинический центр
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹⁰ ООО «Медальп», Санкт-Петербург, Россия

¹¹ ФГБУ «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова», Москва, Россия

Эксперты: Артымук Н. В., Арутюнов А. Г., Балан В. Е., Баранов И. И., Бобров С. А., Габидулина Р. И., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Дженина О. В., Доброхотова Ю. Э., Дубровина С. О., Енькова Е. В., Ермакова Е. И., Зырянов С. К., Каткова Н. Ю., Карахалис А. Ю., Кирсанова Т. В., Кузнецова Т. Ю., Макаренко Т. А., Мальцева Л. И., Мальчикова С. В., Недогода С. В., Никулина С. Ю., Обоскалова Т. А., Петрова М. М., Плисюк А. Г., Подзолков В. И., Подзолкова Н. М., Протасова А. Э., Савельева И. В., Сандакова Е. А., Сахаутдинова И. В., Селихова М. С., Соколова Т. М., Сотникова А. С., Спиридонова Н. В., Тарловская Е. И., Фомин И. В., Хамошина М. Б., Чесникова А. И., Чумакова Г. А., Шапошник И. И.

РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Согласительный документ Российского Кардиологического Общества, Российского Общества Акушеров-Гинекологов, Российской Ассоциации Эндокринологов, Евразийской Ассоциации Терапевтов, Ассоциации Флебологов России

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни. В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Наличие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний само по себе не исключает возможность назначения МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, которые боятся принести пациенткам больше вреда, чем пользы. Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований относительно безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно. В представленном согласительном документе проведен анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создан свод критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климактерии, получают доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций и обоснованно назначать МГТ в реальной практике.

Ключевые слова

Менопаузальная гормональная терапия; сердечно-сосудистые заболевания; метаболические заболевания; сахарный диабет; венозные тромбозмболические осложнения

Для цитирования

Shlyakhto E. V., Sukhikh G. T., Serov V. N., Dedov I. I., Arutyunov G. P., Suchkov I. A. et al. Russian Eligibility Criteria for Prescribing Menopausal Hormone Therapy to Patients With Cardiovascular and Metabolic Diseases. Consensus Document of RSC, RSO, RAE, EUAT, RAP. *Kardiologiia*. 2023;63(10):9–28. [Russian: Шляхто Е. В., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Дедов И. И., Арутюнов Г. П., Сучков И. А. и др. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ Российского Кардиологического Общества, Российского Общества Акушеров-Гинекологов, Российской Ассоциации Эндокринологов, Евразийской Ассоциации Терапевтов, Ассоциации Флебологов России. *Кардиология*. 2023;63(10):9–28].

Автор для переписки

Орлова Яна Артуровна. E-mail: 5163002@bk.ru

Введение

Распоряжением Правительства РФ от 29.12.2022 г. № 4356-р утверждена Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2023–2030 гг. Одной из важных задач государственной политики становится сохранение здоровья женщин всех возрастов, улучшение качества их жизни и увеличение периода активного долголетия [1]. Для реализации этой стратегии в здравоохранении крайне важен междисциплинарный подход. Врачам-интернистам совместно с врачами акушерами-гинекологами необходимо выявлять женщин, вступивших в период менопаузального перехода, для своевременного оказания им необходимой помощи.

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни: 75% женщин 45–55 лет предъявляют жалобы на приливы; в 28,5% случаев это приливы средней или тяжелой степени выраженности; продолжительность симптомов может составлять 3–15 лет [2]. В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [3, 4].

Наличие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний само по себе не исключает возможность назначения МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, принести пациенткам больше вреда, чем пользы.

Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований относительно безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно.

Таким образом, цель согласительного документа: провести анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создать свод критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями.

Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климатерии, получают доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций и обоснованно назначать МГТ в реальной практике.

Раздел 1. Основные определения, симптомы и классификация менопаузы

Менструальный цикл является одним из важнейших показателей здоровья женщины и его регулярность может меняться в зависимости от стадии репродуктивного старения.

Рабочая Группа по изучению стадий старения репродуктивной системы женщин (*Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW*) [5] выделяет три стадии репродуктивного старения: репродуктивная стадия, менопаузальный переход и постменопауза. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин STRAW+10 представлена на рисунке 1.1.

Менопаузальный переход – характеризуется нарушением регулярности менструальных циклов, являющимся отражением вариабельности гормональной секреции и овulatory функции.

Менопауза – стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной активности и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации [6, 7].

Перименопауза – включает период менопаузального перехода + 1 год после последней менструации.

Перименопауза начинается с нарушения регулярности менструального цикла («фаза менопаузального перехода») и длится до 1 года после полного прекращения менструаций. Эта фаза репродуктивного старения может наступать в широком возрастном диапазоне (от 42 до 58 лет) и длиться до 4–8 лет [8].

Постменопауза – период жизни после последней менструации

Климактерический синдром – комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания

Рисунок 1.1. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин (STRAW+10)

Менархе					ПМ (0)					
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний	
			Перименопауза							
Продолжительность	Различная				Различная	1-3 года	2 года (1 + 1)		3-6 лет	Остальной период жизни
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменорей от 60 дней и более				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий Низкий	Различный* Низкий Низкий	↑Различный* Низкий Низкий	↑> 25 МЕ/л** Низкий Низкий	Различный* Низкий Низкий	Стабильный* Очень низкий Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы: Вероятно	Вазомоторные симптомы: Весьма вероятно			Усугубление: симптомы атрофии мочевого тракта

При ПНЯ, СПЯ, после гистерэктомии, на фоне приема КОК, ВМС-ЛНГ- критерии STRAW+10 неприменимы.

(или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма [9].

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин [10], в РФ он находится в диапазоне от 49 лет до 51 года [9]. Распространенность климактерических симптомов вариативна и зависит от ряда обстоятельств.

Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в перименопаузе и первые годы постменопаузы [11, 12]. Вазомоторными симптомами страдают до 80% женщин в перименопаузе [13]. Нарушения сна встречаются у 39–47% женщин в перименопаузе и у 35–60% – в постменопаузе [14]. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше

в РФ остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [15].

Вазомоторные симптомы и другие проявления климактерического синдрома не только ухудшают качество жизни женщин и ограничивают их функциональные возможности, но и ассоциированы с повышением риска развития ИБС в 1,34 раза, риска любых ССЗ – в 1,48 раза [16].

У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) или вульвовагинальной атрофии (ВВА) [17]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВВА. Распространенность нарушений мочеиспускания (внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить, недержание мочи) у женщин зависит

от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет и до 41,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [17].

Классификация менопаузы

По времени наступления выделяют:

- преждевременную менопаузу или преждевременную недостаточность яичников (до 40 лет),
- раннюю (40–44 лет),
- своевременную (45–55 лет)
- позднюю (старше 55 лет).

По причине наступления выделяют естественную и ятрогенную (в том числе хирургическую менопаузу).

Раздел 2. Показания и противопоказания к МГТ

Показания и противопоказания к назначению МГТ определяются актуальными Клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.

Показания к назначению МГТ [4]:

- Лечение вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, существенно снижающих качество жизни.
- Лечение симптомов ГУМС, сексуальной дисфункции.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.
- Восполнение дефицита эстрогенов при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и ранней менопаузе; при двусторонней овариэктомии.

Противопоказания к назначению МГТ [4]:

- Кровотечение из половых путей неясного генеза.
- Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе).
- Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки).
- Острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени.
- Тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии).
- Инфаркт миокарда.
- Ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения.
- Наличие миомы матки с субмукозным расположением узла.
- Наличие полипа эндометрия.
- Аллергия к компонентам МГТ.
- Кожная порфирия (для эстрогенного компонента).

- Прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов).

Раздел 3. Виды МГТ и основные принципы ее назначения

Системная МГТ

Системная МГТ является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и других климактерических проявлений, включая ГУМС. Большинство лекарственных препаратов МГТ одобрены для профилактики постменопаузального остеопороза, за исключением ультранизкодозированных форм.

В таблице 3.1 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для системной МГТ.

Локальная МГТ

Локальная терапия эстрогенами (эстриолом) используется у женщин пери- и постменопаузального периода с жалобами только на симптомы ГУМС: сухость влагалища, диспареунию или дискомфорт при половой жизни, связанные с этим состоянием.

Длительные наблюдения (6–24 мес.) показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов. Локальные эстрогены не повышают риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), рака молочной железы (РМЖ), ССЗ, гиперплазии и рака эндометрия по данным наблюдательных исследований [18]. В таблице 3.2 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для локальной МГТ.

Основные принципы назначения МГТ:

1. Начало системной МГТ необходимо рассматривать у женщин в возрасте менее 60 лет и с длительностью постменопаузы менее 10 лет. Оптимальное время для старта МГТ – период пери- и ранней постменопаузы. Отсутствуют возрастные ограничения при назначении локальной терапии эстрогенами (эстриолом) симптомов ГУМС.
2. Терапевтическая цель должна заключаться в использовании наиболее подходящей минимальной эффективной дозы МГТ в соответствии с целями лечения.
3. Индивидуализация МГТ проводится с учетом факторов риска рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и переломов. Выбор дозы и лекарственной формы препарата, его состава, режима использования проводят с учетом возраста пациентки, стадии репродуктивного старения, гинекологических заболеваний (ПНЯ (первичная/вторичная), синдрома поликистозных яичников (СПЯ), наличия интактной матки/гистерэктомии, эндоме-

Таблица 3.1. Зарегистрированные в РФ лекарственные препараты и их комбинации для системной МГТ

Комбинированная терапия эстроген/гестаген в циклическом режиме (в перименопаузе)	
Фиксированные комбинации (эстроген / гестаген)	
Эстрадиол/Дидрогестерон (1 мг/10 мг; 2 мг/10 мг)	
Эстрадиола валерат (2 мг) / Левоноргестрел (150 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг) / Норгестрел (500 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг) / Ципротерона ацетат (1 мг)	
Свободные комбинации 2 препаратов (эстроген/гестаген)	
Эстрадиола валерат 2 мг	Микронизированный прогестерон 200 мг
	Дидрогестерон 10 мг
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Микронизированный прогестерон 200-400 мг Дидрогестерон 10-20 мг
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% – 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г.	Дидрогестерон 10 мг
Монофазная комбинированная терапия эстроген/гестаген в непрерывном режиме (в постменопаузе)	
Фиксированные комбинации	
Эстрадиол/Дидрогестерон (0,5 мг/2,5 мг; 1 мг/5 мг)	
Эстрадиол/Дроспиренон (0,5 мг/0,25 мг; 1 мг/2 мг)	
Свободные комбинации 2 препаратов (эстроген / гестаген)	
Эстрадиола валерат 2 мг	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ВМС-АНГ)
	Микронизированный прогестерон (100-200 мг)
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (АНГ-ВМС)
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% – 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г.	Микронизированный прогестерон (100–200 мг)
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (АНГ-ВМС)
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза
Прочие эстрогены	
Тиболон 2,5 мг	
Монотерапия эстрогенами (для женщин после гистерэктомии)	
Эстрадиола валерат 2 мг	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% - 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г	

Таблица 3.2. Зарегистрированные в РФ лекарственные препараты для локальной МГТ

Эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг)
Эстриол микронизированный 0,2 мг / прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные)
Эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный)
Эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные)

триоз), коморбидных состояний, ее предпочтений и потребностей.

- Наличие показаний к назначению МГТ и отсутствие противопоказаний.
- Применение МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижать дозу МГТ.

- Мониторинг лечения и регулярная (не реже 1 раз в год) переоценка пользы/риска. Длительность терапии – определяется целью терапии и балансом польза/риск.

При выборе МГТ учитывается профиль безопасности составляющих компонентов. Персонифицировать дозировку МГТ с учетом факторов риска со стороны пациентки (ССЗ, риск РМЖ, риск остеопороза, коморбидные состояния и проч.) позволяет подбор минимальной эффективной дозировки и способа доставки лекарственных препаратов [14, 15].

Назначение, коррекция или отмена МГТ, а также динамический контроль за эффективностью и переносимостью лечения лежит в зоне ответственности врача акушера-гинеколога.

Раздел 4. МГТ у пациенток с ожирением и нарушениями углеводного обмена

Инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение – основные маркеры менопаузального метаболического синдрома [19]. По сравнению с репродуктивным периодом женщины в период перименопаузы и ранней постменопаузы подвержены более высокому риску прогрессирования инсулинорезистентности [20]. С возрастом риск развития метаболического синдрома (МС) увеличивается у женщин в 5 раз. Частота ССЗ повышается у женщин с нарушениями углеводного обмена в 5 раз [21].

Ожирение, особенно абдоминальное, тесно ассоциировано с метаболическим синдромом, значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных [22].

Ожирение является независимым фактором риска развития ВТЭО. В рандомизированном исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) было отмечено 3-х кратное увеличение риска ВТЭО по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ даже в группе плацебо [23].

При ожирении нежелательно назначать препараты, содержащие гестагены с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, предпочтение отдается метаболически нейтральным прогестагенам [24]. По-

сле обнаружения связи минералокортикоидных рецепторов с дифференциацией жировой ткани установлена потенциальная роль прогестерона и прогестиннов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле массы тела и пролиферации жировой ткани [25]. По данным сравнительного исследования назначения комбинированной МГТ, содержащей дроспиренон или диdroгестерон, у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом было показано достоверное снижение веса через 6 месяцев терапии [с 74,2 до 72,4 кг в группе Э/ДДГ ($p=0,03$) и с 74,5 до 72,7 кг в группе Э/ДРСП ($p=0,05$)]. Было отмечено улучшение показателей уровня глюкозы натощак ($p<0,05$) в обеих группах, улучшение показателей HOMA-IR ($p=0,03$) и MAGE было отмечено в группе Э/ДРСП ($p<0,001$) [26].

Частота сахарного диабета (СД) 2 типа в популяции женщин составляет: в 40–44 года – 1,2%, в 45–49 лет – 2,4%, в 50–54 года – 4,2%, в 55–59 лет – 9,4% [27]. Своевременное начало МГТ может отложить риск развития СД 2 типа. По данным WHI терапия конъюгированными эстрогенами (КЭЭ) + медроксипрогестерона ацетатом (МПА) статистически значимо снижала заболеваемость СД 2 типа – на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,70–0,94; $p=0,005$), что соответствует снижению на 16 случаев в пересчете на 10 000 женщин-лет. В когорте монотерапии КЭЭ число новых диагнозов СД 2 типа сократилось на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,76–0,98), что соответствует снижению на 21 случай в пересчете на 10 000 женщин-лет [28].

По данным мета-анализа 107 исследований МГТ снижает риск развития СД 2 типа на 30% (ОР 0,7; 95% ДИ: 0,6–0,9), а при уже имеющемся СД на фоне МГТ происходит снижение уровня глюкозы натощак и HOMA-IR, а также наблюдается улучшение липидного профиля и снижение АД, наряду со снижением степени абдоминального ожирения. На фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной МГТ у женщин с СД 2 типа не было отмечено увеличение риска сердечно-сосудистой смертности [29].

При СД 2 типа предпочтителен пероральный вид МГТ, при отсутствии противопоказаний. При назначении комбинированной МГТ важно учитывать метаболические эффекты гестагена, входящего в состав комбинированной МГТ: следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы [30].

Благоприятный эффект МГТ на углеводный обмен прекращается при отмене терапии.

Таким образом, МГТ может быть рассмотрена в качестве терапии менопаузальных симптомов у пациенток с СД 2 типа.

Совместимость сахароснижающей терапии с МГТ, заместительной терапии левотироксином натрия (L-T4),

Таблица 4.1. Совместимость МГТ и других фармакологических групп в эндокринологии

Группа препаратов	Комбинированная МГТ		Только эстроген-содержащая МГТ		Тиболон	Локальная МГТ
	ПО Э/Г	ТА Э/Г	ПО Э	ТА Э		
Пероральная сахароснижающая терапия	1	1	1	1	1	1
Инсулинотерапия	1	1	1	1	1	1
L-T4*	1	1	1	1	1	1
Тиреостатики	1	1	1	1	1	1
Агонисты дофамина**	2	2	2	2	2	1

Цифра 1 – прием данной терапии на фоне МГТ безопасен, противопоказаний не имеет. Цифра 2 – прием данной терапии на фоне МГТ в целом безопасен, может потребоваться титрация одного/двух компонентов.

* При инициации терапии L-T4 может потребоваться коррекция его дозировки во избежание фибрилляции предсердий и остеопороза.

** Прием МГТ не влияет на размер микро/макропролактиномы.

тиреостатической и дофаминергической терапией с учетом путей введения отражена в таблице 4.1 [31].

Ключевые положения:

- Своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД 2 типа.
- Совместно с применением МГТ у женщин с ожирением рекомендуется проводить образовательные беседы с целью коррекции привычного образа жизни.
- У пациенток с СД 2 типа предпочтительна пероральная МГТ. При наличии противопоказаний к пероральному приему или повышенного риска тромбозов, возможно использование трансдермальных форм МГТ.
- У женщин с сохраненной маткой следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы.
- МГТ имеет положительный эффект на гликемический профиль как у женщин без СД, так и у женщин с СД 2 типа.

Раздел 5. МГТ у пациенток с тромбофилиями, заболеваниями вен, венозными эмболиями

5.1. Состав МГТ и риск венозных тромбоэмболических осложнений

Считается, что МГТ с использованием в ее составе пероральных эстрогенов повышает риск ВТЭО – тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочных артерий.

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ — НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ¹

ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ:



Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2



Определение ХС не-ЛВП рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE-2



Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень

ТГ 1,7 ммоль/л

Класс	Уровень
IIa	C

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕМИИ

Категория пациентов	Высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статинами уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л	С уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии статинами	С уровнем ТГ > 5,0 ммоль/л
Рекомендация	+ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 грамм 2 раза в день	ФЕНОФИБРАТ ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН предпочтительно в одной таблетке* — ИЛИ — + Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день	ФЕНОФИБРАТ И + Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день
Класс	IIa	IIa	IIa
Уровень	B	B	B



Достижение и удержание целевого уровня ХС ЛНП, ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и СД

ВАЖНЫМИ ЦЕЛЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ ЯВЛЯЮТСЯ:



максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов;



коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

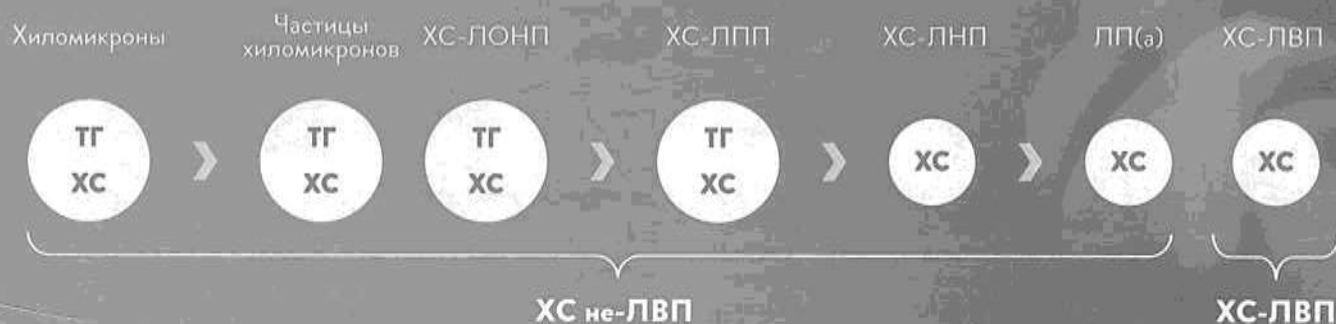
1. Nordestgaard B. G. (2016). Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. Circulation research, 118(4), 547–563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>. * Зарегистрирован розувастатин+фенофибрат; ЦУ – целевой уровень; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛНП – холестерин липопротеинов не высокой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; АГ – артериальная гипертензия. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1, Дата доступа: 16.06.2023.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

ХОЛЕСТЕРИН НЕ-ЛВП — МИШЕНЬ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА¹

ХС не-ЛВП включает в себя все атерогенные классы липопротеинов¹



ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХС НЕ-ЛВП ТРЕБУЕТСЯ КОНТРОЛЬ ВСЕХ АТЕРОГЕННЫХ ЧАСТИЦ

**Целевые значения ХС не-ЛВП для пациентов
с различным уровнем сердечно-сосудистого риска²**

Основа SCORE-2

ХС не-ЛВП

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

ХС не-ЛВП

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

ХС не-ЛВП

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

Оценка ХС не-ЛВП не требует
дополнительных затрат

Формула определения
ХС не-ЛВП

Холестерин Не-ЛВП = ОХС - ХС-ЛВП

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



с ожирением
и метаболическим
синдромом



с ССЗ (ИБС,
перенесенный
инфаркт миокарда)



с СД
2-го типа



с гипертриглице-
ридемией



с низким уровнем
ХС-ЛНП

ХС — холестерин, ТГ — триглицериды; ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС-ЛПП — холестерин липопротеинов промежуточной плотности; ЛП (а) — липопротеин (а); ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин.

1. Langlois, Michel R., et al. «Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM.» Clinical chemistry 64.7 (2018): 1006-1033.

2. Клинические рекомендации МЗ РФ Нарушения липидного обмена 2023 г. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) Дата доступа: 31.05.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS2280609 (v1.3)

рий (ТЭЛА) [32, 33]. Однако этот эффект, отмеченный в рандомизированных контролируемых исследованиях и выполненных на их основе мета-анализах, может быть во многом связан с назначением достаточно «тромбогенных» препаратов на основе КЭЭ и МПА, а также с несвоевременным началом МГТ.

Так, по данным анализа крупных баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода «случай–контроль», назначение комбинированной МГТ КЭЭ в сочетании с МПА ассоциировалось с наиболее высоким риском ВТЭО. Для перорального эстрадиола было отмечено достоверное повышение риска ВТЭО и этот эффект был дозозависимым. В то же время для комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном риск ВТЭО не увеличивался ни при циклическом, ни при монофазном комбинированном режимах МГТ вне зависимости от дозы эстрадиола. Назначение трансдермального эстрадиола не было связано с увеличением риска ВТЭО как при монотерапии, так и в составе комбинированной МГТ. Вне зависимости от ИМТ назначение комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном, трансдермального эстрадиола как в монотерапии, так и в комбинации с гестагеном, не было связано с увеличением риска ВТЭО. В когорте женщин, имевших в анамнезе эпизоды ВТЭО и/или получающих терапию антикоагулянтами, отмечено достоверное снижение риска ВТЭО при назначении трансдермального эстрадиола в монорежиме, а также отсутствие увеличения риска ВТЭО при комбинированном использовании трансдермального эстрадиола с гестагеном и перорального эстрадиола с дидрогестероном [34].

По данным наблюдательных исследований, на фоне применения трансдермального эстрадиола в низких (<50 мкг/сут.) и более высоких дозах в монорежиме, а также его сочетания с гестагеном в циклическом или непрерывном режимах риск ВТЭО не увеличивался [34–37]. При этом, с одной стороны, есть свидетельства, что трансдермальный путь поступления эстрогенов ассоциируется с более низким риском ВТЭО, чем его пероральный прием, с другой – есть указание на отсутствие различий [34, 35, 38–40]. Надлежащие рандомизированные контролируемые или иные клинические исследования по сопоставлению этих подходов пока отсутствуют.

В крупном исследовании реальной клинической практики EURAS-HRT (более 30 000 женщин) был подтвержден долгосрочный профиль безопасности дроспиренон-содержащих препаратов для МГТ в отношении ВТЭО. Риск ВТЭО на фоне МГТ с дроспиреноном был сопоставим, а риск серьезных артериальных тромбоэмболических событий (главным образом острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта) был достовер-

но ниже, чем при приеме другой МГТ (детального сопоставления по составу и особенностям другой МГТ не проводилось) [41].

В целом современная низкодозированная и ультранизкодозированная комбинированная пероральная МГТ с использованием эстрадиола представляется безопасной в отношении ВТЭО и по риску венозных тромбозов сопоставимой с трансдермальной МГТ [34, 40]. Однако оценка пользы и риска назначения МГТ, выбор лекарственного препарата, его состава, и пути введения должны проводиться индивидуально, с учетом особенностей клинической картины и наличия факторов риска ВТЭО.

По данным анализа крупных баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода «случай–контроль», не было отмечено увеличения риска ВТЭО для тиболона [34].

Локальная терапия эстрадиолом симптомов ГУМС не приводит к увеличению риска венозных тромбозов и может использоваться у всех категорий пациенток [31].

АНГ-ВМС, содержащая 52 мг микронизированного левоноргестрела, также может быть использована, как компонент МГТ. По данным исследований применение АНГ-ВМС не приводило к повышению риска ВТЭО [41, 42].

При принятии решения о возможности и составе МГТ следует учитывать, что риск ВТЭО нельзя рассматривать отдельно от других тромботических рисков. Так что даже в случаях, когда не исключено некоторое повышение риска ВТЭО, этот эффект может нивелироваться снижением частоты артериальных тромбозов и других сердечно-сосудистых осложнений, что в итоге обеспечит нейтральное или положительное воздействие на смертность [32, 43, 44].

5.2. МГТ в различных клинических ситуациях, связанных с тромбозами

Венозные тромбозы

При остром ТГВ и/или ТЭЛА МГТ противопоказана. Большинство экспертов рекомендуют отказаться от МГТ и у пациенток с ВТЭО в анамнезе [31, 45, 46]. Есть свидетельства отсутствия увеличения риска рецидива ВТЭО при трансдермальной МГТ на фоне лечения антикоагулянтами, однако данные о безопасности такого подхода после ВТЭО ограничены [37, 39].

При тяжелых менопаузальных симптомах, помимо локального применения эстрогенов, не исключается возможность использования наименьшей эффективной дозы трансдермального эстрадиола (<50 мкг/сут.) или ультранизкодозированной (0,5 мг эстрадиола) пероральной комбинированной МГТ при соответствующей антикоагулянтной терапии [36, 37, 45, 46]. Также не исключено,

что современная МГТ достаточно безопасна после планового прекращения использования антикоагулянтов у отдельных категорий больных с низким риском рецидива венозных тромбозов [37].

Имеющиеся данные не позволяют однозначно судить о риске МГТ при остром тромбозе поверхностных вен (ТПВ) и ТПВ в анамнезе [47]. Решение о возможности применения современной пероральной и трансдермальной МГТ при ТПВ должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей клинической ситуации, наличия факторов риска ВТЭО, а также наличия ТПВ в анамнезе, как противопоказания к применению в инструкции к конкретному препарату.

В исследованиях по оценке риска ТГВ и/или ТЭЛА после перенесенного ТПВ не проводится разделение между тромбозом неварикозных и варикозных поверхностных вен (варикотромбофлебитом). Варикотромбофлебит в первую очередь обусловлен наличием варикозного расширения вен, которое может быть устранено задолго до назначения МГТ.

Варикотромбофлебит в анамнезе следует считать ограничением для назначения МГТ при прямом указании на ТПВ в анамнезе, как на противопоказание к применению в инструкции к конкретному препарату для МГТ.

Варикозное расширение вен

Наличие варикозного расширения вен не является противопоказанием к МГТ и не должно влиять на принятие решения о назначении МГТ. На сегодняшний день нет данных, что МГТ увеличивает риск развития тромбоза варикозно измененных вен (варикотромбофлебита). Проведения ультразвукового исследования вен нижних конечностей перед назначением МГТ не требуется.

Тромбофилии

Данных о безопасности МГТ при антифосфолипидном синдроме очень мало [39]. Из-за высокого риска венозных и/или артериальных тромбозов пероральная и трансдермальная МГТ у больных с антифосфолипидным синдромом не рекомендуется. Потенциально ее возможность не исключена у женщин с невысокой активностью заболевания или бессимптомными изменениями отдельных лабораторных показателей, не имеющих дополнительных факторов риска тромбозов [47].

Данные о безопасности МГТ при бессимптомных тромбофилиях ограничены. В некоторых исследованиях установлен повышенный риск развития ВТЭО при пероральной МГТ на фоне ряда тромбофилий (дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII)

[48, 49]. Однако этого недостаточно для однозначного запрета на проведение пероральной МГТ на фоне бессимптомной тромбофилии, требуются дополнительные исследования данного вопроса.

Решение о возможности и составе МГТ следует принимать индивидуально с учетом сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, наличия дополнительных факторов риска ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ [31, 40, 50]. Обследование на наличие тромбофилий перед началом МГТ не рекомендуется.

Семейный анамнез тромбозов (венозный или артериальный тромбоз у родственников 1-й степени родства в возрасте до 50 лет) указывает на повышенный риск ВТЭО, однако не является основанием для запрета МГТ [17, 37, 50].

По имеющимся данным, трансдермальная МГТ не увеличивает риск ВТЭО у женщин с бессимптомной тромбофилией, однако свидетельства в пользу ее безопасности в этой клинической ситуации ограничены [37, 39, 49].

Ограничением для применения конкретного препарата является указание на семейный тромбофилитический анамнез и/или наличие определенных тромбофилий как противопоказание к применению в инструкции.

5.3. МГТ при хирургических вмешательствах и госпитализации с острым нехирургическим заболеванием

В настоящее время нет доказательств пользы от отмены МГТ перед хирургическими вмешательствами или при госпитализации по поводу острого нехирургического заболевания (кроме тех, при которых МГТ противопоказана) [51]. При повышенном риске ВТЭО профилактика антикоагулянтами нивелируют потенциальный протромботический эффект гормональных препаратов. При стратификации риска ВТЭО у таких больных продолжение МГТ рекомендуется рассматривать, как дополнительный фактор риска ВТЭО.

Раздел 6. МГТ у пациенток с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

В 1998 г. исследование HERS, первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование гормональной терапии (ГТ) эстрогенами и прогестинами для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) среди женщин в постменопаузе с установленной ИБС, не выявило пользы в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности при использовании ГТ. Результаты этого исследования

Таблица 6.1. Риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти при гормональной терапии у пациенток в постменопаузе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (данные мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований)

Результаты	Вторичная профилактика
Смерть от всех причин	ОР 1,04 (95% ДИ: 0,87–1,24)
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	ОР 1,00 (95% ДИ: 0,78–1,29)
Инфаркт миокарда	ОР 0,98 (95% ДИ: 0,81–1,18)
Стенокардия	ОР 0,91 (95% ДИ: 0,74–1,12)
Реваскуляризация	ОР 0,98 (95% ДИ: 0,63–1,53)
Инсульт	ОР 1,09 (95% ДИ: 0,89–1,33)

являются аргументом против начала ГТ для вторичной профилактики ИБС [52].

Более поздний мета-анализ 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 40 410 женщин в постменопаузе, получавших МГТ (большинство из которых была пероральной), не выявил значительно-го увеличения смертности от всех причин, смертности от ССЗ или ИМ на фоне МГТ как в рамках первичной, так и в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ подгрупп, основанный на сроках начала МГТ, показал:

- у женщин, начавших МГТ в течение 10 лет после менопаузы, была более низкая смертность (ОР=0,70; 95% ДИ=0,52–0,95) и меньшее количество сердечно-сосудистых событий (комбинация сердечно-сосудистой смерти и неслетельного ИМ) (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,29–0,96) [33];
- у женщин, начавших МГТ >10 лет от начала менопаузы, риск инсульта повышался без какого-либо влияния на смертность или другие исходы ССЗ [33].

В настоящее время старт МГТ не рекомендован женщинам с установленным диагнозом ИБС, включая стенокардию [40], а инфаркт миокарда является противопоказанием к МГТ.

Манифестация ИБС на фоне приема МГТ, как правило, предполагает ее отмену. Хотя авторы уже упомянутого исследования HERS по его результатам заключают, что учитывая благоприятную картину ишемических событий после нескольких лет МГТ, женщинам с ИБС, уже получающим это лечение, может быть целесообразно продолжить его [52]. Мета-анализ, включивший 5 766 пациенток с уже имеющимися ССЗ, показал, что абсолютный риск смерти, ИМ, стенокардии или реваскуляризации у этой категории больных на фоне МГТ был низок (табл. 6.1). Таким образом, у пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение МГТ, вопрос о ее отмене должен быть решен индивидуально совместно с кардиологом и гинекологом [33].

Пациенткам с инсультом в анамнезе рекомендуется избегать системной МГТ и требуется рассмотреть альтернативное (негормональное) лечение. В исследовании WHI повышенный риск ишемического инсульта был отмечен как в группе комбинированной МГТ (ОР 1,37; 95% ДИ: 1,07–1,76), так и в группе монотерапии эстрогенами (ОР 1,35; 95% ДИ: 1,07–1,70), независимо от исходного риска пациента [53, 54]. В мета-анализе 4 исследований, включивших 719 участниц без сердечно-сосудистых заболеваний, риск инсульта повышался (ОР 1,32; 95% ДИ: 1,12–1,56) по сравнению с плацебо. В мета-анализе исследований, выполненных в рамках вторичной профилактики ССЗ (5 172 участницы в 5 исследованиях), была отмечена тенденция к увеличению риска инсульта (табл. 6.1) [33].

Неатеросклеротическая/нетромботическая ИБС чаще встречается у женщин, однако в настоящее время нет достаточно данных для стратификации риска применения МГТ по подтипам заболевания. Для женщин 50–59 лет с ИМ в анамнезе без обструктивной болезни коронарных артерий, спонтанной диссекции коронарных артерий, коронарной микрососудистой дисфункции или коронарного вазоспазма требуется индивидуальный подход к назначению МГТ. Рекомендуется избегать системной МГТ при спонтанной диссекции коронарных артерий из-за предполагаемой патофизиологической связи с уровнем женских половых гормонов. Эта рекомендация исходит из того факта, что >90% пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий – женщины.

При симптомах ГУМС у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями может применяться локальная терапия эстриолом [4, 18, 55]. Необходимо обратить внимание, что в инструкциях эстрогенов для локального применения содержатся те же противопоказания, что и у эстрогенов для системной МГТ. Это предупреждение основано не на данных научных исследований, а связано с международными требованиями обязательного указания единых противопоказаний для препарата, независимо от путей его введения [45]. Эстриол при локальном применении имеет минимальную системную абсорбцию и не метаболизируется в более активные формы эстрогенов (эстрадиол и эстрон), а уровни циркулирующего эстриола, эстрадиола и эстрона сохраняются в пределах нормальных значений для постменопаузы [56, 57]. Несколько крупных обсервационных исследований подтвердили отсутствие повышенного риска неблагоприятных последствий для здоровья, включая ССЗ, ВТЭО и рак, при использовании локальной МГТ эстриолом [58, 59].

Ключевые положения

- МГТ не рекомендована пациенткам с ИБС, а также с перенесенным острым нарушением мозгового кро-

вообращения или транзиторной ишемической атак. Для лечения вазомоторных симптомов у этих пациенток должна применяться негормональная терапия.

- У пациенток с развившейся в процессе менопаузальной гормональной терапии ИБС, настроенных на ее продолжение, вопрос об отмене МГТ должен быть решен индивидуально в рамках консилиума, включающего кардиолога и гинеколога.

Раздел 7. МГТ у пациенток с факторами сердечно-сосудистого риска

7.1. Дислипидемии

Клинические исследования показали, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения МГТ может значительно повысить уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), а также снизить уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и липопротеина (а) (Лп(а)) [60–62]. Следует отметить что, Лп(а) является независимым фактором риска ССЗ и, в частности, повторного ишемического инсульта [63, 64]. Статинотерапия оказывает слабое влияние на уровень этого проатерогенного липопротеида, тогда как МГТ достоверно его снижает [65]. Противоречивые данные имеются в отношении действия МГТ на уровень триглицеридов (ТГ). В части исследований имело место достоверное повышение уровня ТГ [66], а в других работах не было обнаружено существенной разницы в ТГ между двумя группами, принимающих плацебо и МГТ [61, 67–75].

В целом МГТ рассматривается как терапия, связанная с благоприятными изменениями параметров липидов как при кратковременном, так и при длительном применении у женщин в постменопаузе. Однако есть особенности, связанные с дозами препаратов и способом их доставки.

Показано, что пероральная МГТ увеличивает концентрацию ТГ по сравнению с трансдермальной МГТ [62]. Умеренное, но достоверное повышение уровня триглицеридов даже на фоне терапии фенофибратом и/или полиненасыщенными жирными кислотами может оказать клинически значимое воздействие как на прогрессирование атеросклероза, так и на развитие панкреатита. Таким образом, для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозированная МГТ или тиболон.

В то же время пероральная МГТ связана с положительным влиянием на уровень ХС-ЛНП, а концентрация именно этого проатерогенного фактора в наибольшей степени влияет на развитие атеросклероза и дестабилизацию атеросклеротических бляшек (АСБ).

Вопрос о том, может ли МГТ в низких дозах оказывать такое же влияние на липидный профиль, как и стандартные дозы МГТ, все еще остается неясным. Одно исследование показало, что низкие дозы МГТ были связаны с более высокими уровнями ОХС и ХС-ЛНП, более низким уровнем ТГ, чем стандартные дозы [76]. Другие исследования показали аналогичное преимущество в отношении ТГ в группе низких доз эстрогенов в составе МГТ, но не выявили существенных различий в уровнях ОХС и ХС-ЛНП между двумя группами (высоких и низких доз).

Кроме того, было обнаружено, что низкие дозы эстрадиола в составе МГТ могут снижать уровень ХС-ЛВП. Эпидемиологически низкий уровень ХС-ЛВП в плазме был связан с повышенным риском ишемических ССЗ [77]. В совокупности преимущество низких доз МГТ и трансдермального пути введения эстрадиола в отношении липидного профиля, возможно, ограничивается только уровнем ТГ.

Существуют противоречивые данные в отношении влияния тиболона на липидный профиль. Мета-анализ, проведенный в 2021 году, показал, что тиболон снижает уровни ОХС, ХС-ЛВП и ТГ. Концентрации ХС-ЛНП значительно снижаются, если прием тиболона длится ≥ 26 недель [78]. В отношении влияния на Лп(а) различий между обычной МГТ и тиболоном не наблюдалось [79].

Имеются данные о повышенном риске ИБС у женщин, получавших терапию комбинированную эстроген-гестагенную, но не у женщин, получавших монотерапию эстрогенами [80]. К сожалению, ни в одном крупномасштабном РКИ липидный профиль не оценивался в зависимости от типа используемого прогестагена. Одно из обсервационных исследований показало, что добавление прогестагенов ослабляет благоприятный эффект эстрогена на липидный профиль [81], а мета-анализ, проведенный в 2017 году, показал, что не было существенной разницы в снижении концентрации Лп(а) [79].

Хотя результаты ряда исследований продемонстрировали положительное влияние МГТ на липидный профиль, необходимо подчеркнуть, что МГТ не рекомендуется для терапии дислипидемии и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [82].

Ключевые положения

- МГТ положительно влияет на липидный профиль у женщин в пери- и постменопаузе.
- МГТ не рекомендуется в качестве терапии дислипидемии, поскольку изменения липидного профиля на фоне МГТ минимальны и не сопоставимы с эффектами гиполипидемических препаратов.
- Пероральная МГТ является более эффективной в снижении уровня ХС-ЛНП, чем трансдермальная.

- Для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозовая МГТ или тиболон.

7.2. Артериальная гипертензия

Специфичные для женщин факторы риска АГ и ССЗ в более позднем возрасте включают время наступления менархе, указания в анамнезе на нарушения менструального цикла и репродуктивной функции, миому матки, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, неблагоприятные исходы беременности, преждевременную недостаточность яичников и менопаузу. Повышенный риск в течение репродуктивного периода жизни может способствовать более значительному увеличению риска ССЗ в пери- и постменопаузе [83–87].

При АГ, как и при других заболеваниях, выделяют половые и гендерные различия, которые оказывают влияние на эпидемиологию, патофизиологию и клиническое ведение.

В 2019 году стандартизированная по возрасту распространенность АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., или прием антигипертензивной терапии) во всем мире составила у женщин 32% [88]. При этом в Восточной Европе распространенность АГ у женщин в возрасте 30–79 лет колебалась между 34 и 46% [88]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом [89], но имеет более выраженную тенденцию к снижению до наступления менопаузы у женщин, чем у мужчин того же возраста, с заметным повышением у женщин после наступления менопаузы [14]. После 65 лет распространенность АГ у женщин выше, чем у мужчин [88–90].

Траектории АД в течение жизни у мужчин и женщин объясняются различиями механизмов регуляции АД, сочетанием половых и гендерных факторов [88, 89]. У женщин до наступления менопаузы эстрогены способствуют снижению АД в контексте их общего вазопротекторного действия. Защита опосредована различными механизмами, в том числе эндотелиальной вазодилатацией за счет усиления пути выработки оксида азота и ингибирования активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы. Более того, эстрогены уменьшают выработку эндотелина, окислительный стресс и воспаление [87]. Прекращение функции яичников в результате естественного старения или медицинских вмешательств связано с повышенным бременем кардиометаболических факторов риска, включая увеличение массы тела, уровней глюкозы и холестерина в плазме крови, АД, что приводит к повышению риска ССЗ [86, 87, 91, 92]. После менопаузы заметное снижение уровня эстрогена частично объясняет, почему уровень АД и риск АГ увеличиваются [87, 88]. Также в связи с резким снижением прогестерона (природного антагониста альдостерона) происходит реактивация ренин-ангиотензин-аль-

достероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, повышение артериального давления (АД) [93].

Выделяют следующие специфичные для женщин патофизиологические характеристики АГ [94]:

- тесная связь ожирения с АГ;
- связь гинекологических нарушений (ановуляция, пролиферативные гинекологические заболевания) и неблагоприятного течения беременности (преэклампсия, гестационный сахарный диабет) с кардиометаболическим риском и АГ;
- кардиовазопротективный эффект (в том числе вазодилатирующий) физиологического для репродуктивного возраста уровня эстрогена;
- фармакологическое использование эстрогена при наличии сформировавшейся эндотелиальной дисфункции может способствовать увеличению АД и риска ССЗ, введение экзогенных эстрогенов в дозировках, применяемых для МГТ, не оказывает негативного влияния на АД;
- прогестерон способствует лептин-опосредованной эндотелиальной дисфункции у женщин с ожирением до наступления менопаузы;
- более выраженная чувствительность к натрию;
- более высокая частота воспалительных заболеваний, связанных с АГ и ССЗ.

В постменопаузе у женщин наблюдается более быстрое (по сравнению с мужчинами такого же возраста) увеличение артериальной жесткости. У женщин пожилого возраста отмечается более высокая ригидность аорты, чем у мужчин, что, по-видимому, способствует развитию изолированной систолической АГ, неконтролируемой АГ, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, аортальному стенозу, что чаще встречается у женщин [95, 96].

Установлено, что менопауза удваивает риск развития АГ даже после поправки на возраст и индекс массы тела [97]. Хотя МГТ содержит эстрогены, нет убедительных доказательств того, что АД будет значительно повышаться у женщин в менопаузе с АГ или без нее [98]. Однако после начала МГТ необходимо рекомендовать регулярное измерение АД для подтверждения сохраняющегося нормального АД или контроля уровня АД при антигипертензивной терапии [99, 100]. В случае неконтролируемой АГ МГТ следует прекратить. Решение об отмене МГТ целесообразно принимать совместно с кардиологом.

Ключевые положения:

- МГТ может быть назначена при условии контроля АД.
- МГТ не назначается для первичной или вторичной сердечно-сосудистой профилактики.

7.3. Курение

Курение значительно увеличивает опасность артериальных сердечно-сосудистых событий и является фактором риска злокачественных новообразований.

Курение не является фактором риска ВТЭО при МГТ (включая комбинированную пероральную МГТ). Несмотря на то, что курение само по себе не является основанием для отказа от МГТ, в том числе комбинированными пероральными препаратами, *необходимо соблюдать осторожность при назначении пероральной МГТ курильщицам, информировать их о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на прекращении курения* [23, 101, 102].

Ключевые положения:

- Необходимо информировать женщин о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на его прекращении.
- У курящих женщин решение о возможности применения МГТ следует принимать с учетом совокупности всех факторов риска.

Раздел 8. МГТ в особых клинических ситуациях

8.1. Атеросклероз периферических артерий

Среди женщин в возрасте 45–49 лет распространенность атеросклероза периферических артерий составляет 4,89%, в возрасте 50–55 лет – 5,73%, в возрасте 56–60 лет – 6,73%. Менопауза увеличивает риск развития каротидного атеросклероза в 2 раза [103]. Преждевременная и ранняя менопауза связана с увеличением объема и распространенности атеросклеротических бляшек [104].

Применение монотерапии эстрогенами у женщин в постменопаузе в течение года снижает риск атеросклероза периферических артерий на 52%, как было показано в наблюдательном исследовании Rotterdam study [105]. У больных ишемической болезнью сердца в РКИ HERS и HERS II комбинированная пероральная МГТ не обеспечила статистически значимого снижения количества событий, связанных с атеросклерозом периферических артерий [52, 106]. В одном из наблюдательных исследований было определено, что МГТ независимо от ее выбора снижает риск развития атеросклероза периферических артерий на 20% [107]. В описательном обзоре Davies RS и соавторов в качестве механизма, положительного влияния МГТ на течение периферического атеросклероза, обсуждается снижение уровня циркулирующих ХС-ЛНП, повышение уровня ХС-ЛПВП и положительное воздействие на функцию эндотелия [108].

8.2. Хроническая сердечная недостаточность

В Российской Федерации, по данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН

у женщин в возрасте 50 лет составляет 12,2%, в возрасте 60 лет – 26,2%, преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [109]. Пятилетняя выживаемость больных с ХСН составляет не более 50% [110].

Ранняя менопауза увеличивает риск развития ХСН на 33%, как было выявлено в мета-анализе 3 наблюдательных исследований [111].

В РКИ после 10 лет лечения было выявлено, что женщины, получающие пероральную терапию эстрогенами или комбинированную МГТ, назначенную в среднем в первые 7 месяцев после менопаузы, имели значительно ниже риск смерти, ХСН, инфаркта миокарда без какого-либо увеличения риска рака, ВТЭО или инсульта [112].

Пероральная терапия эстрогенами и комбинированная МГТ у пациенток 50 лет и старше с ХСН III–IV функционального класса и ФВЛЖ <35% неишемической этиологии обеспечили статистически значимое снижение риска общей смертности на 40%, как было продемонстрировано в субанализе РКИ BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) [113].

Субанализ РКИ WHI (Women's Health Initiative) показал, что монотерапия пероральными эстрогенами и комбинированная МГТ не увеличивает риск госпитализаций, связанных с ХСН, независимо от ФВЛЖ и возраста женщины при назначении МГТ [114].

8.3. Фибрилляция предсердий

Известно, что женщины во всех возрастных группах имеют более низкую распространенность фибрилляции предсердий (ФП) по сравнению с мужчинами, но смертность от всех причин у женщин выше: ФП независимо связана с 2-кратным увеличением риска смерти у женщин по сравнению с 1,5-кратным увеличением риска смерти у мужчин [115]. В наблюдательном исследовании ATRIA ежегодная частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, не принимавших варфарин, составила 3,5% для женщин по сравнению с 1,8% для мужчин [116]. Женщины с дополнительными факторами риска инсульта, особенно в старшем возрасте (>65 лет), подвергаются большему риску инсульта, даже если они принимают антикоагулянтную терапию, в то время как риск кровотечения при антикоагуляции был одинаков у обоих полов [117]. У женщин с ФП более выражена симптоматика и тяжесть инсульта. В клинической практике женщины с ФП реже получают специализированную помощь, чаще применяется более консервативный подход [118, 119].

Наличие менопаузы увеличивает риск ФП на 82% [120].

Данные наблюдательного исследования BiomarcARE Consortium в Европе продемонстрировали, что у женщин

в постменопаузе (средний возраст 49,2 года) распространенность ФП составила 4,4%, что было взаимосвязано с увеличением риска инсульта на 42%, инфаркта миокарда на 78%, а частота смертельных исходов возрастала более чем в 3,5 раза [121].

По данным субанализа РКИ WHI и наблюдательных исследований, комбинированная МГТ, монотерапия пероральными эстрогенами, применение тиболона увеличивают риск развития ФП [120, 122–124].

Вклад трансдермальных и локальных форм эстрогенов в развитие ФП у женщин в период менопаузы не определен.

8.4. Патология клапанов сердца

Возможность назначения пероральной МГТ у женщин в пери- и постменопаузе с патологией клапанов определяется наличием осложнений:

- при ФП и тромбах в камерах сердца – МГТ противопоказана;
- при ХСН ишемической этиологии и отсутствии осложнений – МГТ может быть назначена в рамках междисциплинарного консилиума [125].

Заключение

- Показания и противопоказания к назначению МГТ определяются актуальными Клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.
- Свод критериев приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями приведен в Приложении 1 (см. в дополнительных материалах на сайте издания).
- Для унификации рекомендаций были определены следующие категории в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ [31]:

КАТЕГОРИЯ 1 – нет ограничений для использования МГТ;

КАТЕГОРИЯ 2 – польза от применения МГТ превышает риски;

КАТЕГОРИЯ 3 – возможные риски превышают пользу;

КАТЕГОРИЯ 4 – не рекомендуется применение МГТ.

- При обращении женщины с жалобами на приливы, потливость, сердцебиение врачу-интернисту необходимо провести опрос с целью выявления взаимосвязи жалоб с возможными климактерическими нарушениями. Опрос должен включать сведения о дате последней самостоятельной менструации, нарушении регулярности менструального цикла и текущем приеме гормональной контрацепции или МГТ. В случае подозрения на связь жалоб с климактерическими расстройствами необходимо направить женщину на консультацию к акушеру-гинекологу.

- Назначение МГТ, коррекция дозы, смена АС, прекращение МГТ, ежегодный динамический контроль за эффективностью/переносимостью лечения, актуализацию целей терапии и оценку баланса польза/риск проводит врач акушер-гинеколог (см. Приложения 2 и 3 в дополнительных материалах на сайте издания).
- При выявлении/подозрении на наличие нежелательных явлений МГТ врачом негинекологического профиля пациентке должна быть рекомендована консультация акушера-гинеколога.
- При выявлении/подозрении на наличие факторов сердечно-сосудистого риска, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний врачами акушерами-гинекологами пациентке должна быть рекомендована консультация врача терапевтического профиля.

Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АМГ – антимюллеров гормон
 АСБ – атеросклеротическая бляшка
 ВВА – вульвовагинальная атрофия
 ВМС – внутриматочная система
 ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения, включающие тромбозмболию глубоких вен и/или тромбозмболию легочной артерии
 Г – гестагены
 ГТ – гормональная терапия
 ГУМС – генитоуринарный менопаузальный синдром
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДИ – доверительный интервал
 ДИД – дидрогестерон
 ДРСРП – дроспиренон
 ЗПА – заболевания периферических артерий
 Е – эстрадиол
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 КЭЭ – конъюгированные эквин эстрогены
 КС – климактерический синдром
 ЛНГ – левоноргестрел
 Лп (а) – липопротеин а
 ЛС – лекарственное средство
 МГТ – менопаузальная гормональная терапия
 МП – микронизированный прогестерон
 МПА – медроксипрогестерона ацетат
 МС – метаболический синдром
 НП – неприменимо
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 ОКС – острый коронарный синдром
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОР – относительный риск
 ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников

ПО – пероральное введение
 ПОАК – пероральные антикоагулянты прямого действия
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 РМЖ – рак молочной железы
 САД – систолическое артериальное давление
 СД – сахарный диабет
 СПЯ – синдром поликистозных яичников
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 СЭ – системные эмболии
 ТГ – триглицериды
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТД – трансдермальное введение
 ТИА – транзиторная ишемическая атака
 ТПВ – тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит), включает тромбоз варикозных и неварикозных поверхностных вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФП – фибрилляция предсердий
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 Э – эстрогены
 НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности
 MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) – средняя амплитуда гликемических экскурсий

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 24.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Decree of the Government of the Russian Federation № 4356-p dated Dec 29, 2022 «On approval of the National Strategy of Action in the Interests of Women for 2023-2030. Av.at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691. [Russian: Распоряжение Правительства РФ от 29 дек. 2022 г. № 4356-р «Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023 - 2030 годы». Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691]
2. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. Healthcare Management. News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ. 2020;6(4(22)):23-53. [Russian: Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2020;6(4(22)):23-53]. DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14002
3. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. Maturitas. 2022;163:1-14. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.04.008
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines. Menopause and female climacteric states. 2021. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2]
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012;19(4):387-95. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
6. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. SpringerPlus. 2015;4(1):65. DOI: 10.1186/s40064-015-0808-y
7. Schnatz PF, Romegialli A, Abrantes J, Marakovits K, Cunningham D, O'Sullivan DM. The North American Menopause Society: from abstract to publication. Menopause. 2008;15(5):996-1001. DOI: 10.1097/gme.0b013e318166f026
8. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, Greendale GA, Santoro N, Crawford SL et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. Menopause. 2017;24(2):142-9. DOI: 10.1097/GME.0000000000000736
9. Sukhih G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., Balan V.E., Gaviso-va A.A., Grigoryan O.R. et al. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. Clinical Guidelines. 2015. Av. at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073/. [Russian: Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р., и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. 2015. Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073/]
10. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. International Journal of Epidemiology. 2014;43(5):1542-62. DOI: 10.1093/ije/dyu094
11. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. Menopause. 2014;21(9):924-32. DOI: 10.1097/GME.0000000000000196
12. Costanian C, Zangiabadi S, Bahous SA, Deonandan R, Tamim H. Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors. Climacteric. 2020;23(3):213-23. DOI: 10.1080/13697137.2019.1711051
13. Prior JC. Progesterone for Symptomatic Perimenopause Treatment - Progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. Facts, Views & Vision in ObGyn. 2011;3(2):109-20. PMID: 24753856
14. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2015;44(3):497-515. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001
15. Mel'nichenko G.A., Belaya J.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of Endocrinology. 2018;63(6):392-426. [Russian: Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426]. DOI: 10.14341/probl2017636392-426
16. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2016;11(6):e0157417. DOI: 10.1371/journal.pone.0157417

17. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
18. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55-61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.04.005
19. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(2):399-404. DOI: 10.1210/jc.2006-0513
20. Hu G, the DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(5):608-17. DOI: 10.1007/s00125-003-1096-6
21. Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T et al. Impact of Age and Gender on the Prevalence and Prognostic Importance of the Metabolic Syndrome and Its Components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e107294. DOI: 10.1371/journal.pone.0107294
22. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in Of the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):5-232. [Russian: Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агайцов М.В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):5-232]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
23. Cushman M. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-80. DOI: 10.1001/jama.292.13.1573
24. Troshina E.N., Pokusayeva V.N., Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Mazurina N.V., Dzgoeva F.H. et al. Obesity among women. [Grigoryan O.R., Andreeva E.N. Obesity and menopause. P. 233-268]. - M.: Medical Information Agency; 2017. - 272 p. [Russian: Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Мазурина Н.В., Дзгоева Ф.Х. и др. Ожирение у женщин. [Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Ожирение и менопауза. С.233-268]. - М.: Медицинское информационное агентство, 2017. - 272с.]. ISBN 978-5-9986-0296-2
25. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, Muscat A, Mammi C, Marzolla V et al. Antiadipogenic Effects of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Drospirenone: Potential Implications for the Treatment of Metabolic Syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113-25. DOI: 10.1210/en.2010-0674
26. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P, Colacurci N, Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *AGE*. 2014;36(1):265-74. DOI: 10.1007/s11357-013-9554-7
27. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-21. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-21]. DOI: 10.14341/DM12759
28. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
29. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(5):538-54. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
30. Grigoryan O.R. Climacteric syndrome in women with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(3):103-8. DOI: 10.14341/2072-0351-824
31. Mendoza N, Ramirez I, De La Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llana P et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. *MHT Eligibility Criteria Group. Maturitas*. 2022;166:65-85. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008
32. Kim J-E, Chang J-H, Jeong M-J, Choi J, Park J, Baek C et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20631. DOI: 10.1038/s41598-020-77534-9
33. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué I Figuls M, Bonfill Cosp X et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(8):CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4
34. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810
35. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;307(6):1727-45. DOI: 10.1007/s00404-022-06647-5
36. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;35(6):101578. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101578
37. Morris G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia. *Post Reproductive Health*. 2023;29(1):33-41. DOI: 10.1177/20533691221148036
38. Blondon M, Timmons AK, Baraff AJ, Floyd JS, Harrington LB, Korpak AM et al. Comparative venous thromboembolic safety of oral and transdermal postmenopausal hormone therapies among women Veterans. *Menopause*. 2021;28(10):1125-9. DOI: 10.1097/GME.0000000000001823
39. Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. *Menopause*. 2022;29(4):483-90. DOI: 10.1097/GME.0000000000001938
40. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-94. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
41. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349-56. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624
42. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.014
43. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JJ. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944. DOI: 10.1136/bmj.e4944
44. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Heart & Vasculture*. 2019;22:123-31. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.01.001
45. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559

46. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery TG. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2022;6(6):e12763. DOI: 10.1002/rth2.12763
47. Roach REJ, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood*. 2013;122(26):4264-9. DOI: 10.1182/blood-2013-07-518159
48. Douketis JD, Julian JA, Crowther MA, Kearon C, Bates SM, Barone M et al. The Effect of Prothrombotic Blood Abnormalities on Risk of Deep Vein Thrombosis in Users of Hormone Replacement Therapy: A Prospective Case-Control Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(6):E106-13. DOI: 10.1177/1076029610387587
49. Straczek C, Oger E, Yon De Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G et al. Prothrombotic Mutations, Hormone Therapy, and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495-500. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556
50. Bezemer ID, Van Der Meer FJM, Eikenboom CJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The Value of Family History as a Risk Indicator for Venous Thrombosis. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(6):610-5. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.589
51. Brighthouse D. Hormone replacement therapy (HRT) and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2001;86(5):709-16. DOI: 10.1093/bja/86.5.709
52. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-13. DOI: 10.1001/jama.280.7.605
53. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673-84. DOI: 10.1001/jama.289.20.2673
54. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113(20):2425-34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077
55. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-92. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609
56. Te West NID, Day RO, Hiley B, White C, Wright M, Moore KH. Estriol serum levels in new and chronic users of vaginal estriol cream: A prospective observational study. *Neurology and Urodynamics*. 2020;39(4):1137-44. DOI: 10.1002/nau.24331
57. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361-70. DOI: 10.1097/GME.0000000000001463
58. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2019;26(6):603-10. DOI: 10.1097/GME.0000000000001284
59. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11-20. DOI: 10.1097/GME.0000000000000956
60. Orlova Ya.A., Plisyuk A.G., Dolgushin G.O., Kirillova K.I., Mikheev R.K., Andreeva E.N. Correlation between prolonged menopausal hormone therapy and indicators of vascular and replicative aging in women. *Prevention Medicine*. 2023;26(7):96-102. [Russian: Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Долгушин Г.О., Кириллова К.И., Михеев Р.К., Андреева Е.Н. Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репликативного старения у женщин. *Профилактическая медицина*. 2023;26(7):96-102]. DOI: 10.17116/profmed20232607196
61. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: Impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;11(6):835-42. DOI: 10.1002/jbmr.5650110615
62. Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q et al. The Effects of Menopause Hormone Therapy on Lipid Profile in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:850815. DOI: 10.3389/fphar.2022.850815
63. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250-97. [Russian: Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелев А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):250-97]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
64. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*. 2010;31(23):2844-53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq386
65. Van Dam-Nolen DHK, Van Dijk AC, Crombag GAJC, Lucci C, Kooi ME, Hendrikse J et al. Lipoprotein(a) levels and atherosclerotic plaque characteristics in the carotid artery: The Plaque at RISK (PARISK) study. *Atherosclerosis*. 2021;329:22-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.004
66. Stevenson JC, Chines A, Pan K, Ryan KA, Mirkin S. A Pooled Analysis of the Effects of Conjugated Estrogens/Bazedoxifene on Lipid Parameters in Postmenopausal Women From the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(6):2329-38. DOI: 10.1210/jc.2014-2649
67. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A et al. Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273(3):199-208. DOI: 10.1001/jama.1995.03520270033028
68. Binder EF, Birge SJ, Kohrt WM. Effects of Endurance Exercise and Hormone Replacement Therapy on Serum Lipids in Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(3):231-6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1996.tb00907.x
69. Bunyavechchevin S, Limpaphayom KK. The metabolic and bone density effects of continuous combined 17-beta estradiol and norethisterone acetate treatments in Thai postmenopausal women: a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2001;84(1):45-53. PMID: 11281499
70. Çayan F, Gen R, Akbay E, Dilek U, Dilek S. The Effect of Hormone Therapy and Tibolone on Glucose and Lipid Metabolism in Healthy Postmenopausal Women. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2011;14(1):19-25. [Av. at: <https://geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=534>]
71. Cheng GJ, Liu JL, Zhang Q, Fan W, Ye HF, Wang ZQ et al. Nylestriol replacement therapy in postmenopausal women. A three-year prospective study. *Chinese Medical Journal*. 1993;106(12):911-6. PMID: 8198628
72. Conard J, Basdevant A, Thomas J-L, Ochsenbein E, Denis C, Guyene TT et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol. *Fertility and Sterility*. 1995;64(5):957-62. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)57909-6
73. Conard J, Gompel A, Pelissier C, Mirabel C, Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. *Fertility and Sterility*. 1997;68(3):449-53. DOI: 10.1016/S0015-0282(97)00220-3
74. Davidson MH, Maki KC, Marx P, Maki AC, Cyrowski MS, Nanavati N et al. Effects of Continuous Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement

- ment Regimens on Cardiovascular Risk Markers in Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(21):3315-25. DOI: 10.1001/archinte.160.21.3315
75. Duvernoy CS, Rose PA, Kim HM, Kehrner C, Brook RD. Combined Continuous Ethinyl Estradiol/Norethindrone Acetate Does Not Improve Forearm Blood Flow in Postmenopausal Women at Risk for Cardiovascular Events: A Pilot Study. *Journal of Women's Health*. 2007;16(7):963-70. DOI: 10.1089/jwh.2006.0321
76. Casanova G, Dos Reis AM, Spritzer PM. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015;18(1):86-93. DOI: 10.3109/13697137.2014.940309
77. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Ali Qayyum A, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. LCAT, HDL Cholesterol and Ischemic Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study of HDL Cholesterol in 54,500 Individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):E248-56. DOI: 10.1210/jc.2011-1846
78. Lv C, Zhang W, Tan X, Shang X, Gāman M-A, Salem H et al. The effect of tibolone treatment on lipid profile in women: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*. 2021;169:105612. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105612
79. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki I et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;99:27-36. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.02.009
80. Falkeborn M, Persson I, Adami H-O, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992;99(10):821-8. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb14414.x
81. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(5):1245-54. DOI: 10.1210/clinem/dgab042
82. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020;135:82-8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
83. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, Fonarow GC, Warner JJ, Alger HM et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(23):e1059-71. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001071
84. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *The Lancet*. 2021;397(10292):2385-438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X
85. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018;27:176-81. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000404
86. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(20):2602-18. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.060
87. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C et al. Sex differences in arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(46):4777-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac470
88. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
89. O'Keeffe LM, Simpkin AJ, Tilling K, Anderson EL, Hughes AD, Lawlor DA et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;278:190-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.030
90. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):19-26. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5306
91. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, Van Dijken D, Hamoda H et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *European Heart Journal*. 2021;42(10):967-84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044
92. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-32. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000912
93. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306-12. DOI: 10.1080/13697137.2017.1315089
94. Chapman N, Ching SM, Konradi AO, Nuyt AM, Khan T, Twumasi-Ankrah B et al. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps. *Hypertension*. 2023;80(6):1140-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448
95. Coutinho T. Arterial Stiffness and Its Clinical Implications in Women. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(7):756-64. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.020
96. Picone DS, Kodithuwakku V, Mayer CC, Chapman N, Rehman S, Climie RE. Sex differences in pressure and flow waveform physiology across the life course. *Journal of Hypertension*. 2022;40(12):2373-84. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003283
97. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women-2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
98. Issa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause*. 2015;22(4):456-68. DOI: 10.1097/GME.0000000000000322
99. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/HJH.00000000000003480
100. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149-218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149-218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
101. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM et al. Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(7):772-80. DOI: 10.1001/archinte.166.7.772
102. Blondon M, Wiggins KL, Van Hylckama Vlieg A, McKnight B, Psaty BM, Rice KM et al. Smoking, postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thrombosis: a population-based, case-control study. *British Journal of Haematology*. 2013;163(3):418-20. DOI: 10.1111/bjh.12508
103. Li Y, Zhao D, Wang M, Sun J, Liu J, Qi Y et al. Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis. *Maturitas*. 2021;143:171-7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.10.007

104. Schreinlechner M, Noflatscher M, Reinstadler SJ, Sommer P, Lener D, Reiser E et al. Early onset of menopause is associated with increased peripheral atherosclerotic plaque volume and progression. *Atherosclerosis*. 2020;297:25-31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.023
105. Westendorp I, In'T Veld BA, Grobbee DE, Pols H, Meijer WT, Hofman A et al. Hormone Replacement Therapy and Peripheral Arterial Disease: The Rotterdam Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(16):2498-502. DOI: 10.1001/archinte.160.16.2498
106. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49-57. DOI: 10.1001/jama.288.1.49
107. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Adelman MA, Riles TS. Hormone Replacement Therapy is Associated With a Decreased Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Postmenopausal Women. *Annals of Vascular Surgery*. 2012;26(3):411-8. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.10.012
108. Davies RSM, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. The Impact of Hormone Replacement Therapy on the Pathophysiology of Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;34(5):569-75. DOI: 10.1016/j.ejvs.2007.06.002
109. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
110. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
111. Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, Loefer LR, Chang PP, Folsom AR. Association of Age at Menopause With Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(8):e003769. DOI: 10.1161/JAHA.116.003769
112. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. DOI: 10.1136/bmj.e6409
113. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Khan S, Adams K, Goldman S et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1238-45. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00938-0
114. Liu L, Klein L, Eaton C, Panjraht G, Martin LW, Chae CU et al. Menopausal Hormone Therapy and Risks of First Hospitalized Heart Failure and its Subtypes During the Intervention and Extended Post-intervention Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(1):2-12. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.09.006
115. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
116. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG et al. Gender Differences in the Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Embolism in Atrial Fibrillation: The AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *Circulation*. 2005;112(12):1687-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438
117. Dagres N, Nieuwlaet R, Vardas PE, Andresen D, Lévy S, Cobbe S et al. Gender-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(5):572-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.047
118. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *EP Europace*. 2018;20(10):1565-1565ao. DOI: 10.1093/eurpace/euy067
119. Thompson LE, Maddox TM, Lei L, Grunwald GK, Bradley SM, Peterson PN et al. Sex Differences in the Use of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: A Report From the National Cardiovascular Data Registry (NCDR®) PINNACLE Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(7):e005801. DOI: 10.1161/JAHA.117.005801
120. Lee J, Kim Y, Park H, Kim C, Cho S, Kim J. Clinical Impact of Hormone Replacement Therapy on Atrial Fibrillation in Postmenopausal Women: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(23):5497. DOI: 10.3390/jcm10235497
121. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the Biomarker Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588-97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981
122. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Virnig BA, Cochrane B, Curb JD et al. Effects of Postmenopausal Hormone Therapy on Incident Atrial Fibrillation: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trials. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(6):1108-16. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.972224
123. Tsai W-C, Haung Y-B, Kuo H-F, Tang W-H, Hsu P-C, Su H-M et al. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Scientific Reports*. 2016;6(1):24132. DOI: 10.1038/srep24132
124. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, Moorthy MV, Conen D, Albert CM. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(24):1954-61. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-311002
125. Fleury M-A, Clavel M-A. Sex and Race Differences in the Pathophysiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes of Valvular Heart Diseases. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(7):980-91. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.02.003

Фомина Е. В., Карданова С. А., Бочкарникова О. В., Муртузалиев Ш. М.,
Апполонова С. А., Маркин П. А., Привалова Е. В., Ильгисонис И. С., Беленков Ю. Н.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ФОНЕ БОРТЕЗОМИБСОДЕРЖАЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Цель	Изучить динамику расчетных индексов (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение – НЛО, системный индекс воспаления – СИВ) и биомаркеров системного воспаления (интерлейкин-1 β – ИЛ-1 β , высокочувствительный С-реактивный белок – вчСРБ), параметров структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики, их взаимосвязь у пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы (ММ) в дебюте заболевания и после 6 курсов химиотерапии (ХТ) с включением ингибитора протеасом бортезомиба.
Материал и методы	В проспективное исследование включены 30 пациентов с впервые выявленной ММ, из них 17 (56,7%) мужчин, средний возраст 63,8 $\pm$ 10,0 лет. Всем пациентам выполнены следующие исследования: определение уровней ИЛ-1 β , вчСРБ, расчет воспалительных индексов НЛО и СИВ, трансторакальная эхокардиография до и после 6 курсов ХТ с включением бортезомиба. На момент завершения исследования выбыло 9 пациентов вследствие причин, не связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями проведенной ХТ.
Результаты	На фоне противоопухолевой терапии выявлено повышение иммуновоспалительных индексов: НЛО увеличилось с 1,54 [1,02; 1,83] до 2,9 [1,9; 4,35] ($p=0,009$), а СИВ – с 402,95 [230,5; 534,0] до 1102,2 [453,1; 1307,9] ($p=0,014$). Уровень ИЛ-1 β увеличился с 5,15 [4,05; 5,77] до 6,22 [5,66; 6,52] пг/мл, оставаясь при этом в референсных пределах ($p=0,142$), тогда как уровень вчСРБ снизился с 1,02 [0,02; 2,71] до 0,02 [0,02; 0,82] МЕ/л ($p=0,138$). Статистически значимых изменений параметров ремоделирования сердца, клинической картины сердечно-сосудистых осложнений не выявлено. В ходе корреляционного анализа установлены достоверные обратные корреляции между уровнем вчСРБ и фракцией выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ ($r=-0,557$; $p=0,003$), числом плазматических клеток (ПК) и ФВ ЛЖ ($r=-0,443$; $p=0,023$), а также прямая взаимосвязь между количеством ПК и уровнем вчСРБ ($r=0,433$; $p=0,022$).
Заключение	В ходе исследования критериев кардиотоксичности бортезомибсодержащей ХТ у пациентов с ММ, согласно принятому определению, не достигнуто. Выявленные корреляции между уровнем маркеров острого воспаления, показателями внутрисердечной гемодинамики и непосредственным субстратом ММ могут свидетельствовать о роли хронического малоинтенсивного воспаления в патогенезе ремоделирования миокарда у пациентов с ММ. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований на больших выборках пациентов, оценки прогностической значимости.
Ключевые слова	Кардиоонкология; кардиотоксичность; системное воспаление; ремоделирование миокарда; коморбидность; множественная миелома; ингибиторы протеасом
Для цитирования	Fomina E.V., Kardanova S.A., Bochkarnikova O.V., Murtuzaliev Sh.M., Appolonova S.A., Markin P.A. et al. Assessment of systemic inflammation activity, myocardial structure and functional features, their relationship in patients with multiple myeloma, receiving bortezomib therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):29–38. [Russian: Фомина Е.В., Карданова С.А., Бочкарникова О.В., Муртузалиев Ш.М., Апполонова С.А., Маркин П.А. и др. Изучение активности системного воспаления и структурно-функционального состояния миокарда, их взаимосвязь у пациентов с множественной миеломой на фоне бортезомибсодержащей противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):29–38].
Автор для переписки	Фомина Елизавета Васильевна. E-mail: elizabethvfomina@gmail.com

Введение

Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний позволили значительно улучшить продолжительность и качество жизни пациентов. Вместе

с тем достоверно увеличивается частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных данной группы, не только во время активной химиотерапии (ХТ) и после ее окончания, но и в отсроченном периоде [1, 2]. Ключевым

фактором возникновения ССО представляется как прямое кардиотоксическое действие на кардиомиоциты (КМЦ), так и опосредованное васкулотоксическое действие противоопухолевых препаратов, что способствует нарушению структуры и функции миокарда [3, 4]. Важным фактором, влияющим на исходный сердечно-сосудистый статус (ССС) пациентов со злокачественными заболеваниями, вероятность возникновения и прогрессирования ССО в ответ на проводимое лечение, и вероятно, эффективность проводимой терапии и прогноз, является малоинтенсивное хроническое системное воспаление (СВ) [5].

Множественная миелома (ММ) – парапротеинемический гемобластоз, преимущественно дебютирующий в возрасте 65–70 лет, что предполагает наличие у больных установленного диагноза сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), либо нескольких факторов риска (ФР) развития ССЗ. Патогенетические особенности ММ (электролитные нарушения, в том числе гиперкальциемия, анемический, гипервискозный синдромы, секреция моноклонального парапротеина и/или легких цепей иммуноглобулинов, их нефротоксическое действие) также вносят вклад в развитие ССО у этих больных [6, 7].

Несмотря на эффективность специфической терапии, ММ остается некурабельным заболеванием. Однако не вызывает сомнений, что внедрение в клиническую практику препаратов из группы ингибиторов протеасом (ИП) навсегда изменило парадигму в лечении больных ММ. Тем не менее, пациенты, страдающие ММ, чаще испытывают бремя связанных с ХТ осложнений, особенно ССО, частота развития которых при применении бортезомиба может достигать 17% [8].

Современное определение кардиотоксичности, согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г., включает развитие клинически проявляющейся и бессимптомной дисфункции сердца (динамика фракции выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ), глобальной продольной деформации левого желудочка (global longitudinal strain, GLS), уровня рекомендованных биомаркеров (тропонин, мозговой натрийуретический пептид) или сердечной недостаточности (СН) [9].

В основе воздействия бортезомиба на ССС описано несколько механизмов: прямое ингибирование протеасом КМЦ и эндотелиоцитов, а также развитие дисфункции эндотелия (ДЭ), вследствие уменьшения синтеза эндотелий-зависимого фактора релаксации – оксида азота (NO) и гиперактивация процессов окислительного стресса [10–12].

Преобладание активности провоспалительных факторов (интерлейкин-1 β – ИЛ-1 β , ИЛ-6, высокочувствительный С-реактивный белок – вЧСРБ, фактор некроза опухоли α – ФНО- α и др.), над противовоспалительными (белки теплового шока, ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β – TGF- β , липоксин A4 – LXA4) доказано

влияет на экспансию клональных плазмочитов в костном мозге (КМ), прогрессирование ММ, клеточную адгезию, ангио- и васкулогенез как в опухолевых клетках, так и в клетках микроокружения [13, 14].

В свою очередь роль СВ роль в патогенезе инициации и течения отдельных ССЗ (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хроническая СН) изучена достаточно подробно [15–17]. В связи с этим правомочно высказать предположение, что больные ММ более подвержены развитию и прогрессированию кардиальной патологии, а, следовательно, активность воспалительных процессов у пациентов данной группы, вероятно, может влиять на риск развития ССО противоопухолевой терапии и прогноз в целом.

Таким образом, представляется актуальным исследование выраженности процессов СВ, изучения взаимосвязи с инструментальными параметрами ремоделирования миокарда на фоне противоопухолевой терапии ММ, поскольку полученные данные могут быть использованы для оценки вклада изучаемой нозологии в исходное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), оптимизации стратификации кардиоонкологического риска и превентивных кардиопротективных стратегий, верификации ранних (субклинических) проявлений кардиоваскулотоксичности у пациентов тяжелой коморбидной группы.

Цель

Изучить динамику расчетных индексов (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение – НЛО, системный индекс воспаления – СИВ) и биомаркеров системного воспаления (ИЛ-1 β , вЧСРБ), параметров структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики, их взаимосвязь у пациентов с впервые установленным диагнозом ММ в дебюте заболевания и после 6 курсов ХТ с включением ИП бортезомиба.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов с впервые выявленной ММ, подлежащих ХТ с включением ИП. Верификацию диагноза и определение тактики ведения пациентов проводили согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению множественной миеломы» 2020 г. [18]. Стадирование проводилось по международной системе ISS (International Staging System) и классификации В. Durie и S. Salmon [19, 20]. В исследование вошли пациенты, не являющиеся кандидатами на высокоинтенсивное лечение: лица старше 65 лет, либо моложе 65 лет, но с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями (более 3 баллов по шкале оценки общего состояния онкологического больного ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group [21]). Критерии исключения: морфологически подтвержденный амилоидоз

или критерии, позволяющие предполагать наличие амилоидоза сердца (Согласованное мнение рабочей группы Европейского общества кардиологов по изучению заболеваний миокарда и перикарда по диагностике и лечению амилоидоза сердца 2021 г. [22]); наличие другого онкологического заболевания в анамнезе и проведение химио- и/или лучевой терапии; декомпенсация имеющейся сопутствующей патологии, острое сердечно-сосудистое событие в течение 3 мес до включения в исследование.

Исходно в исследование вошли 30 пациентов с ММ, однако по прошествии 6 курсов ХТ выбыло 9 пациентов (4 из них ввиду летального исхода, связанного с осложнениями COVID-19, еще 5 были исключены в связи с переходом на другую комбинацию препаратов).

Исследование проводилось на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета, в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, и одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Пациенты были включены в исследование после подписания Информированного согласия.

Оценка основных клинических, лабораторных и инструментальных параметров у больных ММ проводилась до начала специфического лечения и после 6 курсов ХТ по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с включением ИП бортезомиба, что соответствует 6 мес от начала терапии.

Для всех пациентов были рассчитаны индексы системного воспаления НЛО и СИВ на основании лейкоцитарной формулы клинического анализа крови по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \text{НЛО} &= \frac{\text{абсолютное число нейтрофилов (тыс.)}}{\text{абсолютное число лимфоцитов (тыс.)}}; \\ \text{СИВ} &= \frac{\text{абсолютное число нейтрофилов (тыс.)}}{\text{абсолютное число лимфоцитов (тыс.)}} \times \\ &\quad \text{число тромбоцитов.} \end{aligned}$$

Оценка концентрации показателей СВ ИЛ-1 β и вчСРБ в сыворотке крови проведена иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «Вектор-Бест» (Россия).

Для оценки морфофункционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики проводили трансторакальную ЭхоКГ на аппарате Acuson Sequoia.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью статистического программного пакета StatPlus v.3.0.5 (ООО «Статтех», Россия) и SPSS Statistics v.23. Анализ включал описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа и процентов. Для определения вида распределения количественных признаков использован критерий Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного от-

клонения ($M \pm SD$). При распределении данных, отличном от нормального, результаты представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для сравнения двух количественных переменных в связанных группах использованы критерий U Манна–Уитни и критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проведен методом ранговой корреляции Спирмена с учетом характера распределения данных выборки. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 30 пациентов старшей возрастной группы (средний возраст $63,8 \pm 10,0$ лет), среди которых было 13 (43,3%) женщин и 17 (56,7%) мужчин. В дебюте ММ 23 (76,7%) пациента имели отягощенный семейный анамнез по ССЗ. Такие ФР развития ССЗ, как сахарный диабет 2-го типа и курение, встречались у 7 (23,3%) и 9 (30,0%) пациентов соответственно. Кроме того, на момент постановки диагноза онкогематологического заболевания пациенты страдали следующими ССЗ: артериальная гипертензия (АГ) – 20 (66,7%) пациентов, ишемическая болезнь сердца стабильного течения – 4 (13,3%) пациента, инфаркт миокарда в анамнезе – 3 (10,0%) пациента.

Согласно современным рекомендациям по кардиоонкологии [9, 23], всем пациентам до начала лечения проводили стратификацию исходного риска развития кардиоваскулотоксичности ХТ с включением ИП (рис. 1).

Более 50% пациентов имели исходно низкий и промежуточный риск, что не требовало назначения кардиальной терапии de novo или ее коррекции. Исходная характеристика используемой кардиальной терапии и ее изменения в ходе ХТ представлены в табл. 1. Статистически значимо к окончанию исследования увеличилось количество пациентов, принимающих ингибиторы ангиотен-

Рисунок 1. Распределение выборки пациентов с множественной миеломой в зависимости от стратификации исходного кардиоонкологического риска

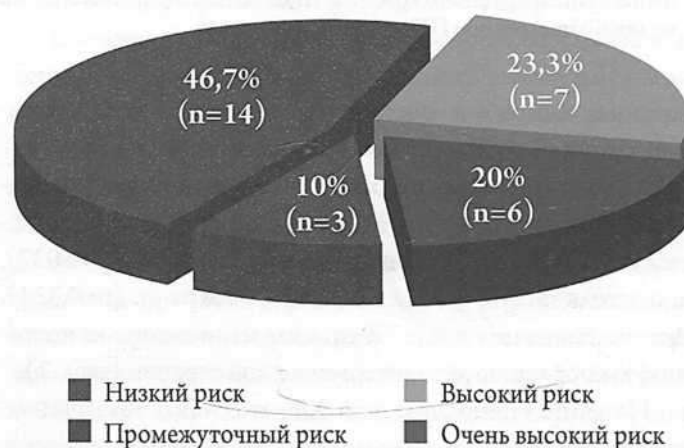


Таблица 1. Динамика структуры кардиальной терапии у пациентов с множественной миеломой на фоне химиотерапии

Группы препаратов	До лечения (n=30)	После 6 курсов ХТ (n=21)	p
β-Адреноблокаторы, n (%)	18 (60,0)	20 (95,2)	0,041
иАПФ, n (%)	15 (50,0)	20 (95,2)	0,027
Диуретики, n (%)	8 (26,7)	8 (26,7)	0,765
Статины, n (%)	8 (26,7)	20 (95,2)	0,039
Антитромбоцитарные препараты, n (%)	5 (16,7)	5 (23,8)	0,453
БМКК, n (%)	4 (13,3)	4 (19,1)	0,046
БРА, n (%)	2 (6,7)	1 (4,8)	0,797

Данные представлены как абсолютные и относительные значения. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Вилкоксона. БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей у пациентов с множественной миеломой на фоне специфического противоопухолевого лечения

Показатель	До лечения (n=30)	После 6 курсов ХТ (n=21)	p
Системные гемодинамические показатели			
САД, мм рт. ст.	130 [120; 140]	150 [140; 155]	0,037
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 90]	90 [65; 98]	0,324
Иммуновоспалительные индексы			
НЛО (норма 1–3)	1,54 [1,02; 1,83]	2,9 [1,9; 4,35]	0,009
СИБ	402,95 [230,5; 534,0]	1102,2 [453,1; 1307,9]	0,014
Маркеры системного воспаления			
ИЛ-1β, пг/мл (норма <11 пг/мл)	5,15 [4,05; 5,77]	6,22 [5,66; 6,52]	0,142
вчСРБ, МЕ/л (норма 0–1 МЕ/л)	1,02 [0,02; 2,71]	0,02 [0,02; 0,82]	0,138
Показатели трансторакальной ЭхоКГ			
ТЗСЛЖ, см (норма <1,0 см)	0,90±0,14	1,11±0,13	0,026
ТМЖП, см (норма <1,0 см)	0,94±0,18	1,13±0,23	0,102
ФВ ЛЖ, % (норма >55%)	63,12±6,02	59,57±5,09	0,891
Е/А (норма 1,0–1,5)	1,00 [0,9; 1,17]	0,75 [0,62; 0,92]	0,345
Е/е' (норма <8)	8,1 [6,2; 11,7]	8,4 [6,9; 10,8]	0,765
Объем ЛП, мл (норма <52 мл)	56,25±25,51	63,00±23,76	0,600
ИОЛП, мл/м² (норма <34 мл/м²)	30,4 [26,7; 35,2]	29,3 [27,1; 36,7]	0,600
Объем ПП, мл (норма <52 мл)	43 [36; 50]	53 [45; 55,5]	0,786
КДР ЛЖ, см (норма <5,2 см)	4,5 [4,1; 4,9]	4,4 [4,3; 4,7]	0,600
КДО ЛЖ, мл (норма 34–75 мл)	74 [62; 96]	73 [65; 86]	0,917
КСО ЛЖ, мл (норма 11–31 мл)	32 [27; 35]	31 [30; 37]	0,674
ИММЛЖ, г/м² (норма 43–95 г/м²)	94 [84; 103]	90 [75; 102]	0,374

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Вилкоксона. ХТ – химиотерапия; НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; СИБ – системный индекс воспаления; ИЛ-1β – интерлейкин-1β; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока; Е/е' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; ЛП – левое предсердие; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ПП – правое предсердие.

зинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, статины, блокаторы медленных кальциевых каналов.

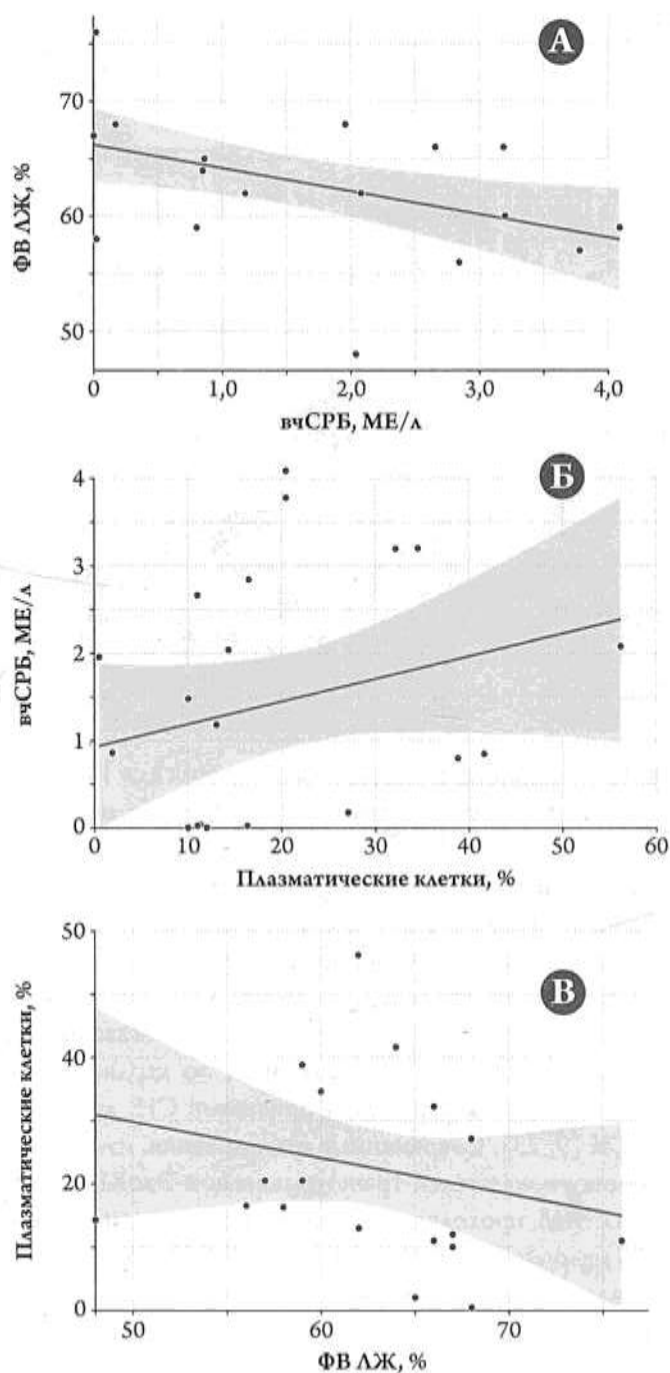
Анализ динамики гемодинамических показателей выявил, что после 6 курсов ХТ средние значения систолического АД (САД) увеличились на 20 мм рт. ст. (p=0,037), а диастолического АД (ДАД) – на 10 мм рт. ст. (p=0,324). Данная тенденция в ходе ХТ отмечалась несмотря на постоянную коррекцию антигипертензивной терапии (табл. 2).

На фоне специфической ХТ отмечено увеличение средних значений иммуновоспалительных индексов

НЛО и СИБ, несмотря на отсутствие единых референсных значений последнего. Однако динамика уровней биомаркеров СВ была неоднозначной: несмотря на незначительное повышение уровня ИЛ-1β, его концентрация находилась в пределах референсных значений, а уровни вчСРБ на фоне программной ХТ продемонстрировали тенденцию к снижению (табл. 2).

При анализе динамики основных показателей трансторакальной ЭхоКГ в исследуемой группе, достоверным явилось лишь утолщение задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ).

Рисунок 2. Взаимосвязь вчСРБ и ФВ ЛЖ (А), ПК КМ и вчСРБ (Б) и ФВ ЛЖ и ПК КМ (В) у пациентов с множественной миеломой в дебюте заболевания



Схожие изменения были выявлены и в отношении толщины межжелудочковой перегородки ($p=0,102$), что может указывать на развитие гипертрофии миокарда. Кроме того, на фоне лечения выявлена тенденция к увеличению объемов обоих предсердий, в то время как индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) продемонстрировал обратную динамику. У пациентов на фоне лечения отмечалась тенденция к изменению параметров диастолической дисфункции (E/A , E/e' , ИОЛП) без статистической значимости (см. табл. 2).

При корреляционном анализе выявлены обратные достоверные взаимосвязи между уровнем вчСРБ и ФВ ЛЖ

($r = -0,557$; $p=0,003$), прямые – между количеством плазматических клеток (ПК) КМ и уровнем вчСРБ ($r=0,433$; $p=0,022$), а также обратная взаимосвязь между числом ПК КМ и ФВ ЛЖ ($r = -0,443$; $p=0,023$) (рис. 2).

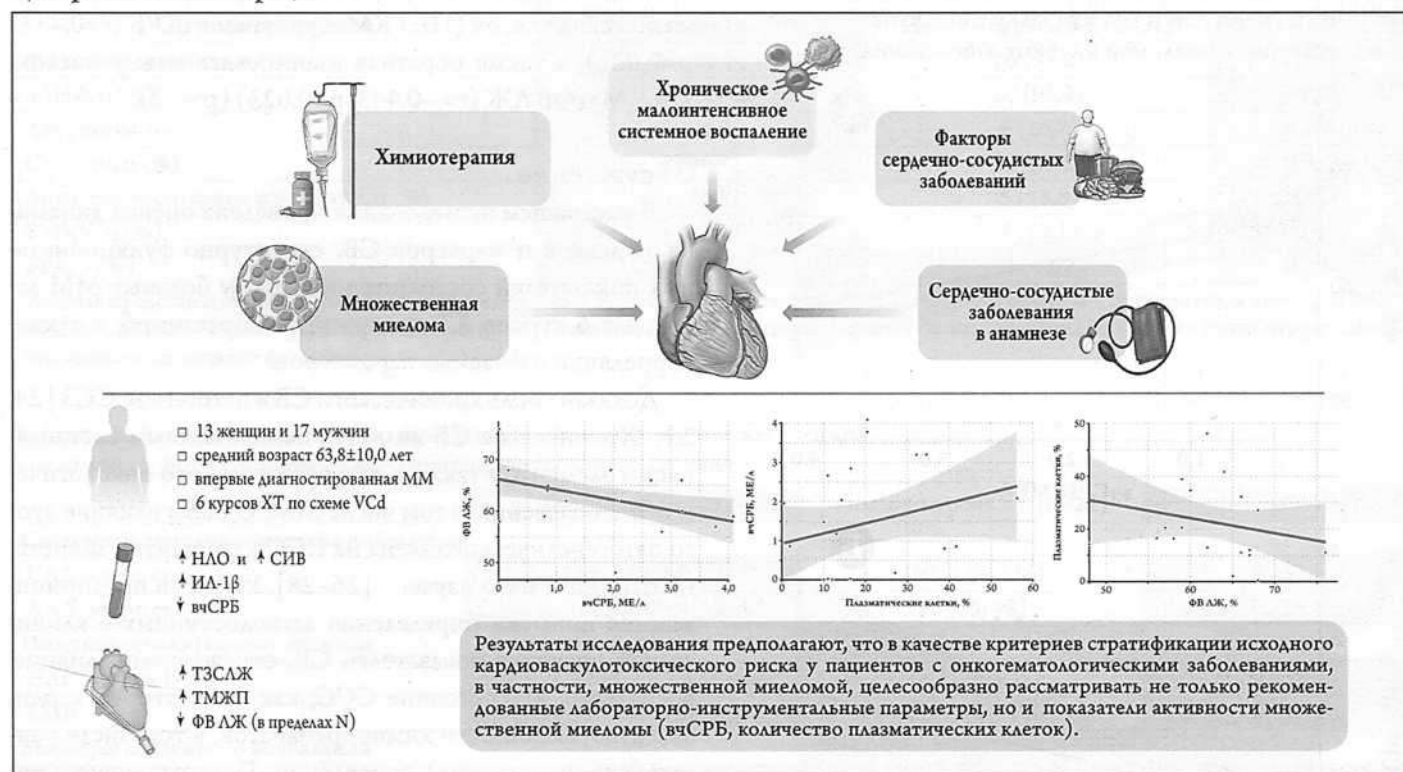
Обсуждение

В настоящем исследовании проведена оценка динамики индексов и маркеров СВ, структурно-функциональных показателей состояния миокарда у больных ММ до и после 6 курсов ХТ, содержащих бортезомиб, а также корреляций изучаемых параметров.

Доказана роль хронического СВ в патогенезе ССЗ [24, 25]. Хроническое СВ является немаловажным составляющим элементом также в патогенезе любого онкологического заболевания, в том числе ММ. Однако влияние этого патогенетического звена на ССС у пациентов данного контингента мало изучено [26–28]. Учеными предпринимаются попытки определения легкодоступных в клинической практике показателей СВ, отражающих влияние воспаления на состояние ССС, как предикторов кардиоваскулотоксичности химиопрепаратов, в том числе ранних (субклинических) проявлений. Поэтому оценка индексов СВ представляется перспективной для рутинного использования и может отражать как степень активности основного заболевания, так и прогноз его течения, что доказано для ряда солидных опухолей [29, 30]. Существуют работы, описывающие роль индексов в выявлении признаков рецидива заболевания [31–33]. В ходе представленного исследования выявлено достоверное увеличение обоих изучаемых иммуновоспалительных индексов НЛО и СИВ у пациентов с ММ на фоне программной ХТ. С одной стороны, это связано с увеличением количества нейтрофилов в периферической крови как непосредственным результатом лечения (элиминация инфильтрирующих КМ клональных плазмоцитов). С другой стороны, свой вклад вносит применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), включенных в протокол курса ХТ, а также использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с целью ускорения восстановления гемопоэза, профилактики фебрильной нейтропении.

В отличие от индексов СВ, островоспалительные маркеры ИЛ-1 β и вчСРБ являются специфичными и более достоверно отражают влияние хронического СВ как на исходное состояние ССС (исследование CANTOS [34, 35]), так и на патогенез онкопатологии, в том числе ММ [36]. Исходя из полученных результатов, уровень ИЛ-1 β как до лечения, так и после 6 курсов ХТ с включением бортезомиба не превысил верхнюю границу нормы, однако показал тенденцию к нарастанию концентрации. Предположительно это связано с подавлением функции КМ на фоне ММ, поскольку указанный цитокин продуцируется, главным образом, нейтрофилами, моноцитами и макрофагами

Центральная иллюстрация



[37]. Динамика же уровня вЧСРБ, согласно полученным данным, характеризуется исходно повышенным его уровнем с тенденцией к снижению на фоне лечения, что объясняется эффективностью терапии гемобластоза. Подобные данные получены J.A. Lust и соавт. [38] при анализе отдаленных результатов клинического исследования II фазы: применение антагониста рецептора ИЛ-1 (анакинра) (в сочетании с низкими дозами дексаметазона в случае стабилизации/прогрессии заболевания спустя 6 мес от начала лечения) у пациентов с тлеющей и индолентной ММ позволило отложить/предотвратить развитие симптоматической ММ. Снижение уровня вЧСРБ коррелировало с увеличением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, что рассматривалось авторами как следствие влияния на ось ИЛ-1 – ИЛ-6, поскольку ИЛ-1 является одним из основных цитокинов, ответственных за продукцию клетками микроокружения ИЛ-6 (ключевой фактор роста плазматических клеток) [38].

На фоне 6 курсов ХТ, содержащих бортезомиб, статистически значимых изменений структурно-функционального состояния миокарда и основных гемодинамических параметров не выявлено. Обращает внимание наличие увеличения толщины ЗСЛЖ при минимальной тенденции к повышению Е/е', к уменьшению Е/А в отсутствие достоверной динамики ИОЛП. С учетом методики расчета ИОЛП необходимо помнить, что площадь поверхности тела у онкологического больного является динамическим параметром: масса тела пациентов может увеличиваться вследствие регресса симптомов ин-

токсикации, длительного приема больших доз ГКС, входящих в протокол ХТ. Эти изменения, вероятно, могут лежать в основе начала формирования диастолической дисфункции миокарда как проявление субклинической кардиотоксичности или как следствие увеличения числа пациентов с нестабильностью АД. Принципиально важным является отсутствие достижения критериев кардиотоксичности противоопухолевой терапии согласно актуальным клиническим рекомендациям по кардиоонкологии: отсутствие клинических признаков СН, динамики ФВ ЛЖ [9, 23]. Современные исследования, изучающие динамику показателей трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с ММ, проходящих лечение с включением бортезомиба, малочисленны. Н.А. Шналиева и Г.Н. Салогуб [39], проанализировав данные 49 больных с ММ (35 – с впервые выявленной ММ, 14 – с рефрактерной/рецидивирующей ММ), которым проводились курсы ХТ, с включением бортезомиба, расценили тенденцию к снижению ФВ ЛЖ у больных данной когорты ($61,2 \pm 2,4$ и $56,0 \pm 1,8\%$ до и после окончания ХТ соответственно) как бессимптомную дисфункцию ЛЖ. Кроме того, полученные изменения были обратимыми: на фоне терапии ингибиторами АПФ и/или β-адреноблокаторами спустя 4 мес после окончания лечения отмечалось увеличение средней ФВ ЛЖ до $59,5 \pm 1,6\%$ [39]. За время исследования других клинически значимых ССО (нарушение ритма сердца, проводимости, ишемия, перикардит) не выявлено.

В ходе корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь между количеством ПК и уровнем вЧСРБ,



Антиангинальный препарат¹

**ШАГ НАВСТРЕЧУ
КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ
СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ^{2,3}**



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки.
Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ



500 мг

+



500 мг



1000 мг

+



1000 мг

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



1000 мг

+



1000 мг

¹Показание к применению препарата Ранекса: стабильная стенокардия

²Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (OX/TT), www.berlin-chemie.ru/preparats/raneksa.html. ³Alexopoulos D. et al. Int J Cardiol. 2016; 209: 111-6. ⁴Diedrichs H. et al. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6.



ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса®

Отпускается по рецепту врача.

Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Ran_07_2023_v1_print. Одобрено 09.10.2023.

ООО «Берлин-Хем/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,
Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru

РЕКЛАМА



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

что подтверждает цитокинопосредованный механизм прогрессирования ММ. Клональные плазмоциты посредством продукции ИЛ-1 β влияют на паракринную секрецию ИЛ-6, который является ключевым в развитии ММ [40]. ИЛ-6 обладает способностью стимулировать синтез белков острой фазы воспаления в печени, к которым относится вЧСРБ. Поэтому указанный биомаркер может представляться надежным и чувствительным для оценки степени активности ММ [36]: на фоне терапии ММ отмечается снижение уровня вЧСРБ, обусловленное элиминацией опухолевого клона ПК, как отражение достигнутого лечебного эффекта. Выявленная достоверная обратная корреляция уровня вЧСРБ и ФВ ЛЖ подчеркивает вклад хронического персистирующего СВ в патогенез ССЗ и характеризует влияние активности ММ на систолическую функцию, ухудшение которой возникает вследствие ремоделирования миокарда на фоне ДЭ микроциркуляторного русла, обусловленного окислительным стрессом и хроническим СВ [41].

Сведения о кардиотоксичности ИП бортезомиба, который входит в схемы первой линии ХТ ММ, пока неоднозначны. Некоторые исследования демонстрируют отсутствие достоверного развития ССО на фоне терапии бортезомибом [42, 43]. Согласно данным других авторов, частота развития ССО может возрастать до 11,6%, особенно в том случае, если пациент получал терапию с включением других групп противоопухолевых препаратов, например, антрациклиновых антибиотиков [44]. Наиболее часто встречающимся осложнением является СН [45], далее следуют нарушения проводимости сердца [46] и аритмии, в частности, фибрилляция предсердий [47]. В пользу кардиотоксичности бортезомиба могут также свидетельствовать описания отдельных клинических случаев, демонстрирующих возникновение на фоне лечения коронарных осложнений [48], перикардального выпота [49].

Однако помимо бортезомиба в протокол исследуемого курса VCD входят также алкилирующий агент циклофосфамид и синтетический аналог преднизолона дексаметазон, каждый из них, помимо противоопухолевой активности, дает ряд нежелательных эффектов в отношении ССС. Циклофосфамид индуцированная кардиотоксичность формируется за счет окислительного стресса, апоптоза КМЦ, развития миокардита, ДЭ, повреждения эндоплазматического ретикула и снижения синтеза аденозинтрифосфата в КМЦ [50]. Длительное применение высоких доз ГКС приводит к повышению сосудистого тонуса, кардиосклерозу, гипертрофии миокарда, которая является закономерной адаптивной реакцией миокарда на вызванную дексаметазоном АГ [51]. Таким образом, рассмотреть вклад в развитие кардиоваскуло-

токсических осложнений ХТ каждого отдельно взятого химиопрепарата не представляется возможным, поэтому целесообразна комплексная оценка конкретного курса ХТ полностью.

В ходе проведенного исследования впервые оценена динамика иммуновоспалительных индексов (НЛО и СИВ) и маркеров СВ (ИЛ-1 β и вЧСРБ), структурно-функциональных параметров и показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ММ, которые не являются кандидатами на проведение высокодозной ХТ, в дебюте заболевания и после 6 курсов ХТ с включением ИП бортезомиба. Хроническое персистирующее малоинтенсивное воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании ММ, поэтому определение индексов и маркеров СВ представляется патогенетически обоснованным. Высокая провоспалительная активность ММ оказывает непосредственное влияние на структурно-функциональные параметры миокарда. Критериев кардиотоксичности, согласно современному определению, не было достигнуто ни у одного пациента, что может быть связано с малой выборкой больных, коротким периодом наблюдения, применением препаратов с потенциально кардиопротективным действием (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины).

Таким образом, исходный статус ССС и параметры основного заболевания, персистирующее хроническое СВ и токсические эффекты химиопрепаратов обуславливают весь спектр ССО, что в очередной раз подчеркивает актуальность и значимость кардиоонкологии как раздела кардиологии, который призван решить проблемы профилактики и лечения ССО, возникающих на фоне терапии злокачественных новообразований.

Заключение

Кардиоонкология, несомненно, является одним из наиболее перспективных направлений в современной клинической медицине. Мультидисциплинарный подход требуется кардиологическим пациентам не только на этапе лечения, но и при профилактике кардиоваскулотоксичности используемых на современном этапе химиопрепаратов, в том числе относящихся к таргетным. Для принятия своевременных и эффективных мер, направленных на кардиоваскулопротекцию у онкологических пациентов, необходимо иметь широкое представление об исходном воздействии на сердечно-сосудистую систему процессов, сопряженных с малигнизацией. С учетом влияния хронического системного воспаления на развитие сердечно-сосудистых заболеваний пациенты гематологического профиля представляют особый интерес в связи с наличием исходного активного иммуновоспалительного ответа. В ходе исследования критериев кардиотоксичности химиотерапии, содержащей бортезомиб, у пациентов с множествен-

ной миеломой, согласно принятому определению, достигнуто не было. Исходные показатели, отражающие активность и распространенность множественной миеломы, могут служить предикторами развития возможной субклинической кардиотоксичности химиотерапии (уровень высокочувствительного С-реактивного белка, количество плазматических клеток в костном мозге до лечения) и быть рассмотрены в качестве критериев стратификации исходного кардиоонкологического риска для пациентов с множественной миеломой. В современной литературе представлено ограниченное количество информации, посвященной данной проблематике, что требует проведения дальнейших крупных проспективных исследований.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (РНФ) в рамках гранта № 22-25-00208 «Изучение экспрессии циркулирующих микроРНК-126 и микроРНК-203, ассоциированных биомолекулярных взаимодействий и сердечно-сосудистого ремоделирования в патогенезе кардиоваскулотоксичности ингибиторов протеасом».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.04.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Añón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D et al. Classification, prevalence, and outcomes of anti-cancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *European Heart Journal*. 2020;41(18):1720–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006
- Wang L, Wang F, Chen L, Geng Y, Yu S, Chen Z. Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 5-year survivors of adolescent and young adult cancer: an American population-based cohort study. *European Heart Journal*. 2021;42(1):101–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa779
- Campia U. Vascular effects of cancer treatments. *Vascular Medicine*. 2020;25(3):226–34. DOI: 10.1177/1358863X20914978
- Gumerova K.S., Sakhaudinova G.M., Polyakova I.M. Antitumour Drug Induced Cardiovascular Toxicity and Current Tumour Treatment Methods. *Creative surgery and oncology*. 2020;9(4):285–92. [Russian: Гумерова К.С., Сахаудинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):285–92]. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292
- Wang L, Cheng CK, Yi M, Lui KO, Huang Y. Targeting endothelial dysfunction and inflammation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022;168:58–67. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.04.011
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). -M.: P.A. Herzen MS-RI branch of the FSBI 'NMIC of Radiology' MH RF;2021. - 252 p. [Russian: Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021. - 252с.]. ISBN 978-5-85502-268-1
- Bringhen S, Milan A, Ferri C, Wäsch R, Gay F, Larocca A et al. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy – Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica*. 2018;103(9):1422–32. DOI: 10.3324/haematol.2018.191288
- Wu P, Oren O, Gertz MA, Yang EH. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Current Oncology Reports*. 2020;22(7):66. DOI: 10.1007/s11912-020-00931-w
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
- Barac YD, Emrich F, Krutzwald-Josefson E, Schrepfer S, Sampaio LC, Willerson JT et al. The ubiquitin-proteasome system: A potential therapeutic target for heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(7):708–14. DOI: 10.1016/j.healun.2017.02.012
- Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple Facets of NF- κ B in the Heart: To Be or Not to NF- κ B. *Circulation Research*. 2011;108(9):1122–32. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226928
- Wei Q, Xia Y. Proteasome Inhibition Down-regulates Endothelial Nitric oxide Synthase Phosphorylation and Function. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(31):21652–9. DOI: 10.1074/jbc.M602105200
- Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gange-mi S. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:1852517. DOI: 10.1155/2017/1852517
- Yang J, Liu Z, Liu H, He J, Yang J, Lin P et al. C-reactive protein promotes bone destruction in human myeloma through the CD32–p38 MAPK–Twist axis. *Science Signaling*. 2017;10(509):eaan6282. DOI: 10.1126/scisignal.aan6282
- Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):80. DOI: 10.3390/biom8030080
- Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon? *Heart*. 2020;106(1):80–5. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314230
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):3850. DOI: 10.3390/ijms22083850
- Mendeleva L.P., Votikova O.M., Rekhtina I.G., Osmanov E.A., Pod-dubnaya I.V., Grivtsova L.Yu. et al. Multiple myeloma. *Journal of Modern Oncology*. 2021;22(4):6–28. [Russian: Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., Османов Е.А., Поддубная И.В., Гривцова Л.Ю. и др. Множественная миелома. Современная онкология. 2021;22(4):6–28]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
- Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649–55. PMID: 7165009
- García-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement

- of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2021;42(16):1554–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072
23. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anti-cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
24. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:7092151. DOI: 10.1155/2019/7092151
25. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
26. Danforth DN. The Role of Chronic Inflammation in the Development of Breast Cancer. *Cancers*. 2021;13(15):3918. DOI: 10.3390/cancers13153918
27. Watanabe S, Hibiya S, Katsukura N, Kitagawa S, Sato A, Okamoto R et al. Influence of chronic inflammation on the malignant phenotypes and the plasticity of colorectal cancer cells. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2021;26:101031. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.101031
28. Ballerini P, Contursi A, Bruno A, Mucci M, Tacconelli S, Patrignani P. Inflammation and Cancer: From the Development of Personalized Indicators to Novel Therapeutic Strategies. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:838079. DOI: 10.3389/fphar.2022.838079
29. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6):dju124. DOI: 10.1093/jnci/dju124
30. Wen J, Bedford M, Begum R, Mitchell H, Hodson J, Whiting J et al. The value of inflammation based prognostic scores in patients undergoing surgical resection for oesophageal and gastric carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2018;117(8):1697–707. DOI: 10.1002/jso.25057
31. Yu W, Dou Y, Wang K, Liu Y, Sun J, Gao H et al. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio but not platelet lymphocyte ratio predicts survival and early relapse in patients with oral, pharyngeal, and lip cancer. *Head & Neck*. 2019;41(5):1468–74. DOI: 10.1002/hed.25580
32. Yang L, Huang Y, Zhou L, Dai Y, Hu G. High pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor survival prognosis in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*. 2019;41(5):1525–35. DOI: 10.1002/hed.25583
33. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, Santoni M, Burattini L, Bianconi M et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *SpringerPlus*. 2015;4(1):255. DOI: 10.1186/s40064-015-1036-1
34. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
35. Baylis RA, Gomez D, Mallat Z, Pasterkamp G, Owens GK. The CAN-TOS Trial: One Important Step for Clinical Cardiology but a Giant Leap for Vascular Biology. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(11):e174–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310097
36. Costes V, Portier M, Lu Z-Y, Rossi J-F, Bataille R, Klein B. Interleukin-1 in multiple myeloma: producer cells and their role in the control of IL-6 production: IL-1 Gene Expression in Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*. 1998;103(4):1152–60. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01101.x
37. Hofbauer D, Mougiakakos D, Broggin L, Zaiss M, Büttner-Herold M, Bach C et al. β 2-microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression. *Immunity*. 2021;54(8):1772–1787.e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.07.002
38. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Witzig TE, Moon-Tasson LL, Dinarello CA et al. Reduction in C-reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma. *American Journal of Hematology*. 2016;91(6):571–4. DOI: 10.1002/ajh.24352
39. Shnalieva N.A., Salogub G.N. Cardiotoxicity of proteasome inhibitors in multiple myeloma treatment: literature review and own data. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2022;23(1):246–61. [Russian: Шналиева Н.А., Салогуб Г.Н. Кардиотоксичность ингибиторов протеасом при лечении множественной миеломы: обзор литературы и собственные данные. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2022;23(1):246–61. Доступно на: <http://www.medline.ru/public/art/tom23/art16.html>]
40. Dinarello CA. Targeting the Pathogenic Role of Interleukin 1 β in the Progression of Smoldering/Indolent Myeloma to Active Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(2):105–7. DOI: 10.4065/84.2.105
41. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
42. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and Risk of Cardiotoxicity Associated with Bortezomib in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87671. DOI: 10.1371/journal.pone.0087671
43. Gurram MK, Pulivarthi S, Ehresmann K, Mathew J. Cardiotoxicity associated with bortezomib: A single-center experience. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2017;13(6):961–3. DOI: 10.4103/0973-1482.172126
44. Orciuolo E, Buda G, Cecconi N, Galimberti S, Versari D, Cervetti G et al. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *British Journal of Haematology*. 2007;138(3):396–7. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06659.x
45. Honton B, Despas F, Dumontel N, Rouvellat C, Roussel M, Carrie D et al. Bortezomib and heart failure: case-report and review of the French Pharmacovigilance database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2014;28(3):349–52. DOI: 10.1111/fcp.12039
46. Diwadkar S, Patel AA, Fradley MG. Bortezomib-Induced Complete Heart Block and Myocardial Scar: The Potential Role of Cardiac Biomarkers in Monitoring Cardiotoxicity. *Case Reports in Cardiology*. 2016;2016:3456287. DOI: 10.1155/2016/3456287
47. Fujiwara M, Uchida M, Endo M, Goto M, Shimizu T. Cardiac Adverse Events Associated with Multiple Myeloma Patients Treated with Proteasome Inhibitors. *Oncology*. 2023;101(5):343–8. DOI: 10.1159/000529341
48. Takamatsu H, Yamashita T, Kotani T, Sawazaki A, Okumura H, Nakao S. Ischemic heart disease associated with bortezomib treatment combined with dexamethasone in a patient with multiple myeloma. *International Journal of Hematology*. 2010;91(5):903–6. DOI: 10.1007/s12185-010-0586-9
49. Burkhart T, Keith MCL, Lenneman CAG, Fernando RR. Bortezomib-Induced Cardiac Tamponade in a 49-Year-Old Man. *Texas Heart Institute Journal*. 2018;45(4):260–3. DOI: 10.14503/THIJ-17-6242
50. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, Ansari MohdA, Najmi AK, Ali SM et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sciences*. 2019;218:112–31. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018
51. De Salvi Guimarães F, De Moraes WMAM, Bozi LHM, Souza PR, Antonio EL, Bocalini DS et al. Dexamethasone-induced cardiac deterioration is associated with both calcium handling abnormalities and calcineurin signaling pathway activation. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2017;424(1–2):87–98. DOI: 10.1007/s11010-016-2846-3

Черепянский М. С.¹, Пономарева Г. М.², Скиба Я. Б.³,
Абакаров Р. М.¹, Дудайте В. В.¹, Черепянская А. А.¹

¹ ГБУЗ «Коми республиканская клиническая больница», Сыктывкар, Россия

² ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Сыктывкар, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Первый опыт применения препарата инклизиран у пациентов с острым ишемическим инсультом

Цель	Оценка влияния начала терапии инклизираном в стационаре у пациентов с острым ишемическим инсультом на параметры липидного обмена.
Материал и методы	Проведено проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование. В исследование включены 12 пациентов с острым ишемическим инсультом, которым назначена комбинированная гиполипидемическая терапия с инклизираном (284 мг однократно). Через 15 дней после начала терапии оценивали изменения липидного состава крови. Для количественных переменных определяли медиану, максимальное и минимальное значение. Значимость различий между связанными выборками по количественным переменным оценивали с помощью теста Манна – Уитни.
Результаты	До начала комбинированной гиполипидемической терапии уровень общего холестерина (ХС) составлял 7,33 ммоль/л, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – 5,23 ммоль/л. Через 15 дней после начала терапии с применением инклизирана отмечалось статистически значимое снижение уровня ХС на 52,1% и ХС ЛНП на 71,1%. Доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, составила 66,7%. Нежелательных явлений, расцененных исследователями как связанными с проводимой терапией, не зарегистрировано.
Заключение	Стратегия раннего назначения инклизирана (или его комбинации со статином) у пациентов с ишемическим инсультом позволяет безопасно добиваться статистически значимого снижения уровня ХС ЛНП уже через 15 дней после начала терапии.
Ключевые слова	Сердечно-сосудистые заболевания; сердечно-сосудистые осложнения; инсульт; ишемический инсульт; дислипидемия; гиполипидемическая терапия; инклизиран; приверженность к лечению
Для цитирования	Cherepianskii M.S., Ponomareva G.M., Skiba I.B., Abakarov R.M., Dudayte V.V., Cherepianskaia A.A. Inclisiran in patients with acute ischemic stroke: first data. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):39–46. [Russian: Черепянский М.С., Пономарева Г.М., Скиба Я.Б., Абакаров Р.М., Дудайте В.В., Черепянская А.А. Первый опыт применения препарата инклизиран у пациентов с острым ишемическим инсультом. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):39–46].
Автор для переписки	Скиба Ярослав Богданович. E-mail: yaver-99@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин летальности у лиц старшей возрастной группы [1]. Пандемия COVID-19 не изменила этой позиции, лишь наоборот, подчеркнула важность коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в различных клинических ситуациях [2, 3]. В Российской Федерации смертность от cerebrovasкулярных заболеваний в 2018 г. составила 31% в структуре смертности от болезней системы кровообращения [4], что соответствует общемировым данным, по которым инсульт занимает второе место (после ишемической болезни сердца) среди причин смерти населения [5]. Важность проблемы ишемического инсульта (ИИ) подчеркивается сохраняющейся высокой частотой летальности в остром периоде (15%) даже в условиях постоянного совершенствования системы оказания помо-

щи пациентам с церебральными катастрофами [6], а также высокой частотой инвалидизации пациентов. Именно инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения в Российской Федерации (3,2 на 1000 населения) [4]. Наряду с первичной профилактикой ИИ, снижение риска повторного ИИ выглядит не менее важной задачей с учетом эпидемиологических данных – однолетний риск развития повторного ИИ составляет 7–20%, в течение 5 лет повторное острое нарушение мозгового кровообращения наблюдается уже у 16–35% пациентов [7, 8]. Важность данных цифр подчеркивается значимо более высоким риском смертности после повторного ИИ (до 70% пациентов в течение 10 лет) [9].

Дислипидемия является одним из наиболее изученных модифицируемых факторов риска развития ССЗ [10]. Это утверждение абсолютно актуально и для ИИ [11]. Так, например, повышенный уровень холестерина липопротеи-

дов низкой плотности (ХС ЛНП) ассоциирован не только с развитием атеросклероза брахиоцефальных артерий, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ИИ, но и является фактором риска рестеноза сонных артерий после выполненного оперативного лечения, а также ассоциирован с худшим функциональным исходом и неблагоприятным долгосрочным прогнозом для жизни после перенесенной церебральной катастрофы [12]. Именно ХС ЛНП рассматривается как основная мишень при проведении гиполипидемической терапии (ГЛТ) для снижения риска ИИ и повторных церебральных катастроф [13]. Снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л уже сокращает риск развития ишемического инсульта на 12% [14]. Согласно консенсусному мнению экспертов, целевым значением ХС ЛНП для пациентов очень высокого риска, в том числе и для пациентов, перенесших ИИ, следует считать менее 1,4 ммоль/л [15]. Несмотря на имеющиеся возможности по медикаментозной коррекции дислипидемии, достижение целевого значения в реальной клинической практике затруднено. Данный факт позволил экспертному сообществу изменить современную концепцию достижения целевого уровня ХС ЛНП с «высокоинтенсивной терапии статинами» на «высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию» [16]. Обновленный подход подразумевает раннее использование комбинированной терапии у пациентов с ХС ЛНП выше 5,0 ммоль/л, в том числе с применением моноклональных антител и нового класса препаратов – малой интерферирующей РНК, единственным представителем которого является инклисиран. Данное положение отражено в новых клинических рекомендациях МЗ РФ «Нарушения липидного обмена» [15].

Механизм РНК-интерференции, лежащий в основе эффекта инклисирана, связан со способностью прекращения синтеза пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) в гепатоцитах на этапе подготовки к сборке данного белка, что, по сути, обеспечивает устранение основной причины развития гиперхолестеринемии. После проникновения в гепатоцит инклисиран поступает внутрь эндосом, где формируется депо препарата. Из эндосом он медленно высвобождается в цитоплазму, где его направляющая цепь связывается с РНК-индуцируемым комплексом выключения гена [17]. Его активация приводит к специфическому связыванию и разрушению мРНК к PCSK9, служащих матрицей для воспроизводства данного белка. Подавление синтеза PCSK9 обеспечивает высокую активность рецепторов к ХС ЛНП на поверхности гепатоцитов, что позволяет их захватывать из плазмы крови, тем самым снижая концентрацию ХС ЛНП.

Согласно проекту клинических рекомендаций «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» (2023 г.), инклисиран может назначаться в составе комбинированной ГЛТ у пациентов после перенесенного ИИ или ТИА [18]. В этой связи имплементация резуль-

татов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), показавших высокую эффективность инклисирана [19], в реальную клиническую практику является важной задачей для реализации современных подходов коррекции дислипидемии, особенно в группе пациентов с ИИ [20].

Цель

Оценить краткосрочный эффект комбинированной ГЛТ с инклисираном и ее безопасность в группе пациентов с ишемическим инсультом, инициированной в острейшем периоде.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное нерандомизированное исследование проведено в Коми республиканской клинической больнице (г. Сыктывкар) с декабря 2022 г. по апрель 2023 г. Критериями включения в исследование были: верифицированный острый ИИ, уровень ХС ЛНП более 4,0 ммоль/л (для пациентов, уже принимающих статины в максимально переносимой дозе) или более 5,0 ммоль/л (для пациентов, не принимавших ГЛТ на момент ИИ). Критерии исключения: пациенты с ТИА, имеющие выраженный неврологический дефицит (25 и более баллов по шка-

Центральная иллюстрация



ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ГЛТ – гиполипидемическая терапия

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Параметр	Значение
Пол, n (%)	
• мужской	5 (41,6)
• женский	7 (58,3)
Возраст, годы, Me (Min–Max)	62,3 (49–75)
Патогенетический подтип ишемического инсульта (в соответствии с классификацией SSS-TOAST*), n (%)	
Атеротромботический	3 (25)
Лакунарный	2 (16,6)
Кардиоэмболический	2 (16,6)
Другой уточненной этиологии	0
Неуточненной этиологии	5 (41,6)
Причина ИИ не выявлена	4 (33,3)
Выявлено 2 вероятные причины ИИ и более	1 (16,6)
Выраженность неврологического дефицита (по шкале NIHSS) при поступлении в стационар, Me (Min–Max)	7,2 (1–17)
Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и наличие сочетанной патологии, n (%)	
ИИ в анамнезе	2 (16,6)
Курение	2 (16,6)
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	3 (25)
Артериальная гипертензия	10 (83,3)
Ишемическая болезнь сердца	5 (41,6)
Сахарный диабет 2-го типа	3 (25)
Прием гиполипидемической терапии до развития ишемического инсульта	2 (16,6)
Время введения инклизирана после развившегося ишемического инсульта, ч, Me (Min–Max)	44,2 (24–120)

* – адаптировано по [21].

ле NIHSS), а также принимавшие тройную ГЛТ (статины + эзетимиб + ингибиторы PCSK9) на момент развития ИИ. Оценка липидного профиля выполнялась всем пациентам в течение первых часов от момента поступления в ОРИТ. Все пациенты расценивались как страдающие гиперлипидемией (гиперлипопротеидемией – ГЛП) IIa типа. 12 пациентам, соответствовавшим указанным критериям, помимо назначения высокоинтенсивной терапии статинами (аторвастатин 40 мг 1 раз в сутки), или продолжения ранее принимавшейся таковой терапии, инициировалась терапия инклизиром (Сибрава, Novartis, Швейцария), который вводил-

ся подкожно в область живота в дозировке 284 мг (1,5 мл) однократно. Все пациенты, включенные в исследование, расценивались как страдающие ГЛП IIa типа. Клиническая обоснованность назначения препарата подтверждалась врачебной комиссией, все пациенты подписывали информированное согласие. Помимо ГЛТ пациенты получали базисную терапию, а также антитромботическую терапию в соответствии с патогенетическим подтипом ИИ и сроками после развития церебральной катастрофы. Пол, возраст, патогенетический вариант ИИ и степень выраженности неврологического дефицита, прием ГЛТ на момент церебральной катастрофы, а также наличие коморбидной патологии у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Среднее время инициации терапии после развития ИИ составило 44,2 ч. У всех пациентов риск ССО был оценен как очень высокий, пациентов экстремального риска (в соответствии с критериями, указанными в Национальных клинических рекомендациях [15]) в исследовании не было. Нами оценивались параметры липидного профиля пациентов (общий ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ перед инициацией терапии инклизиром и через 15 дней после ее начала.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы SPSS 23.0. Оценка распределения выборки не проводилась с учетом ее размера (12 пациентов). Для количественных переменных определялась медиана, максимальное и минимальное значение. Значимость различий между связанными выборками по количественным переменным осуществлялась с помощью теста Манна-Уитни. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Результаты

Через 15 дней после старта ГЛТ с применением инклизирана уровень общего ХС составил 3,51 ммоль/л, что соответствовало в среднем статистически значимому снижению данного параметра на 52,1%. Наибольшую динамику продемонстрировала фракция ХС ЛНП, абсолютное снижение которой составило 1,51 ммоль/л, что соответство-

Таблица 2. Динамика параметров липидного состава крови на фоне комбинированной гиполипидемической терапии с инклизиром

Показатель, ммоль/л, Me (Min–Max)	Параметр липидного состава крови		
	до начала ГЛТ с применением инклизирана	через 15 дней от начала ГЛТ с применением инклизирана	изменение параметра, %
Общий ХС	7,33 (5,81–9,21)	3,51 (1,81–5,29)	–52,1*
ХС ЛНП	5,23 (4,34–6,99)	1,51 (0,73–3,11)	–71,1*
ХС ЛВП	1,13 (0,81–1,22)	1,24 (0,90–1,36)	+9,7
ТГ	1,71 (1,28–2,89)	1,57 (1,18–2,42)	–8,7

* – различия между группами значимы ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни). ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

вало 71,1% снижению данного параметра (табл. 2). Целевого уровня в 1,4 ммоль/л уже через 15 дней достигли 8 (66,7%) пациентов ($p < 0,05$). Серьезных нежелательных явлений, расцененных исследователями как связанные с проводимой терапией, зарегистрировано не было.

Обсуждение

В настоящее время данные реальной клинической практики по применению инклизирана как в отдельных национальных центрах по лечению атеросклероза [22, 23], так и в отдельных специфических группах пациентов [24], активно представляются для анализа научной общественности. Проведенное нами исследование демонстрирует возможность начала высокоинтенсивной ГЛТ с применением инклизирана у пациентов в остром периоде ИИ. Полученные результаты показывают возможность не только значительного снижения уровня ХС ЛНП при выписке из стационара (–71,1% снижения уровня ХС ЛНП), но и возможность достижения целевых значений ХС ЛНП уже спустя 14 дней после приема ИИ. Более того, с учетом того факта, что инклизиранин к 14-му дню реализует лишь 80% своего гиполипидемического эффекта [25], стоит полагать, что доля пациентов с достижением целевого значения ХС ЛНП увеличится при их последующем динамическом наблюдении без коррекции иницированной терапии. Важно указать, что полученные нами результаты (оценка эффекта через 15 дней) не отменяют необходимости дальнейшей оценки эффекта комбинированной ГЛТ в соответствии со сроками, указанными в актуальных клинических рекомендациях.

Представленный нами опыт применения инклизирана у пациентов с ИИ дает возможность обсудить ряд актуальных практических аспектов применения ГЛТ у пациентов с церебральными катастрофами.

Проблемы комплаенса

Комплаенс к приему длительной терапии для вторичной профилактики у пациентов с ИИ может быть значимо ниже, чем у пациентов, перенесших ИМ, для ГЛТ доля приверженных пациентов может оказаться еще ниже – не более 59% [26]. При этом среди пациент-ассоциированных факторов риска низкого комплаенса прежде всего рассматривается пропуск ежедневного приема препаратов из-за забывчивости [27]. С учетом того факта, что применение препаратов с более удобным режимом приема (например, инъекции 1 раз в 3 мес) изменило комплаенс пациентов с отдельными неврологическими заболеваниями [28], схожего эффекта стоит ожидать и при применении инклизирана у пациентов, перенесших ИИ. Данное предположение основано на имеющихся результатах исследований терапевтических интервенций во вторичной профилактике церебральных катастроф, показывающих большую клиническую пользу при-

менения ряда препаратов у пациентов с высоким уровнем приверженности к проводимой терапии [29, 30].

Нарушение функции глотания и ограничение мобильности после перенесенного ИИ – это факторы, не только ассоциированные с развитием осложнений и более высокого риска летальности в раннем и позднем восстановительном периодах после церебральных катастроф [31, 32], но и причины отказа или низкой приверженности к длительной терапии вторичной профилактики ИИ [33]. С этой позиции иницированная в остром периоде ИИ терапия инклизиранином, обладает преимуществами в виде удобного режима и формы введения (подкожная инъекция 1 раз в 6 мес), может повысить шанс длительного удержания проводимой ГЛТ на этапах медицинской реабилитации и последующего амбулаторного наблюдения, в том числе у пациентов с дисфагией и грубыми парезами.

Комбинированная ГЛТ после ИИ и срок ее начала

Как показано в исследовании DA VINCI [34], после снижения целевых значений уровня ХС ЛНП ожидаемо возросла доля пациентов, не достигающих установленный параметр. Согласно данным исследования SANTORINI, в настоящее время достижение целевых значений ХС ЛНП, обозначенных в ESC 2019 [35], у пациентов высокого и очень высокого риска наблюдается в 20,1% случаев, при этом комбинированная ГЛТ используется не более чем в 24,0% случаев [36]. Именно изменение парадигмы с «высокоинтенсивной терапии статинами» на «высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию» в аспекте раннего назначения комбинированной ГЛТ как стартовой терапии рассматривается как один факторов, который позволит оптимизировать терапию пациентов с дислипидемией в реальной клинической практике [16].

В проведенном нами исследовании мы применяли инклизиранин в составе высокоинтенсивной ГЛТ, на фоне которой уже в стационаре целевое значение ХС ЛНП было достигнуто у 8 (66,7%) пациентов. Сроки инициации ГЛТ после ИИ остаются предметом дискуссии с позиции достижения клинических преимуществ (например, за счет плейотропных эффектов статинов при назначении в острейшем периоде церебральной катастрофы) [37]. Возможно, именно инициация терапии малой интерферирующей РНК после ИИ уже в стационаре может рассматриваться как важный инструмент коррекции дислипидемии в реальной клинической практике с позиции изначального старта с ГЛТ адекватной мощности и снижения риска организационных и клинических ошибок при выборе ГЛТ на последующих этапах лечения пациента. Именно такой подход использует рабочая группа Европейского проекта с амбициозной целью достижения целевых значений у 76% пациентов после острого коронарного синдрома в ближайшие 3 мес (ACS EuroPath III) после разви-

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ
не достигают целевого
уровня ХС ЛНП
на текущей* терапии¹

**Снижение уровня ХС ЛНП
на 1 ммоль/л снижает
риск сердечно-сосудистых
катастроф** на 22%²**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». 699889/MED/DIG/1023/0

Группа компаний «Новartis» в России.
Ленинградский проспект, д.70,
г. Москва, 125315, Россия.
Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68.
russia.novartis_group@novartis.com
Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.
АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое
заболевание. * липидснижающей. ** инфаркта миокарда
и ишемического инсульта.
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.
Гипотетический пациент

тия события, при этом рабочая группа проекта отмечает, что первой проблемой в достижении данной цели является именно отсутствие адекватно выбранной ГЛТ при выписке из стационара [38].

Принимая во внимание тот факт, что повторный инсульт чаще возникает в первый месяц после первой церебральной катастрофы, ранняя интенсивная терапия, включающая адекватную и липидснижающую терапию, является оправданной стратегией лечения [39]. Старт терапии инклизиром после перенесенного ИИ должен являться драйвером проведения адекватной ГЛТ на последующих этапах лечения пациента (включая амбулаторный), ведь именно длительное и стабильное удержание достигнутого снижения уровня ХС ЛНП в долгосрочной перспективе позволяет максимально снизить риск развития повторного ИИ [40]. По всей видимости, применение инклизирана не только позволит достичь целевых значений ХС ЛНП, но и благодаря этому возможно реальное предотвращение нежелательных событий, таких как церебральные катастрофы, что может иметь эффект в виде снижения финансовой нагрузки на систему здравоохранения [41]. На фоне терапии инклизиром не отмечалось нежелательных явлений, в том числе повлекших удлинение госпитализации, развитие состояний, представляющих собой угрозу для жизни или утяжеление течения восстановительного периода. Ни у одного пациента не развилось геморрагической трансформации инфаркта головного мозга.

Низкий уровень ХС ЛНП

В проведенном нами исследовании у трех пациентов отмечалось снижение уровня ХС ЛНП до уровня 0,7 ммоль/л. Безопасность низкого уровня ХС ЛНП с позиции риска геморрагического инсульта является предметом обсуждения, при этом со временем менялось само понятие очень низких значений ХС ЛНП. Так, если в мета-анализе Cholesterol Treatment Trialists Collaboration была показана безопасность снижения уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л [14], то в данный момент этот уровень уже считается приемлемым лишь для пациентов с высоким риском ССО [42]. В настоящее время следует фиксировать внимание на безопасности уровня ХС ЛНП менее 1,0 ммоль/л. Накопленные данные указывают на отсутствие повышенного риска ряда осложнений при достижении таковых значений. Повышения риска внутримозговых кровоизлияний при применении ингибиторов PCSK9, включая группу пациентов с уровнем ХС ЛНП ниже 0,5 ммоль/л, не было отмечено как в РКИ [43, 44], так и в *post-hoc* анализах РКИ [45]. Анализ исходов 2 669 пациентов, достигших уровня ХС ЛНП менее 0,5 ммоль/л, в исследовании FOURIER показал отсутствие повышенного риска развития геморрагического инсульта, нейрокognитивных событий, некардиальной смерти и других

заболеваний в данной группе больных. Отсутствие «сигналов» опасности о повышении риска внутримозговых кровоизлияний и иных серьезных осложнений при анализе 4-летнего наблюдения за пациентами из серии двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ORION-1 и ORION-3 указывает на долгосрочную безопасность сохранения низкого уровня ХС ЛНП и на фоне приема инклизирана [46]. Кроме того, прицельный анализ по безопасности применения инклизирана у пациентов с исходным наличием цереброваскулярных заболеваний, которые включались в исследования ORION-9, ORION-10 и ORION-11, также не выявил каких-либо дополнительных сигналов опасности у данной группы пациентов [47]. С практической точки зрения, снижение уровня ХС ЛНП менее 1,0 ммоль/л не требует коррекции дозы и можно рекомендовать удержание достигнутого результата терапии в долгосрочной перспективе без коррекции проводимой ГЛТ.

Влияние на липопротеин(а)

В проведенном нами исследовании уровень липопротеина(а) (Лп(а)) не оценивался. Однако в отсутствие таргетных препаратов по снижению уровня Лп(а) снижение данного параметра в диапазоне 19–25% на фоне терапии инклизиром, безусловно, может считаться его преимуществом [48]. С учетом имеющихся данных о причинно-следственной связи повышенного уровня Лп(а) и риска ИИ [49], использование инклизирана в составе ГЛТ может вызывать дополнительное снижение риска повторных ССО у пациентов с повышенным уровнем Лп(а).

Ограничениями проведенного исследования явились: одноцентровое исследование без группы контроля с неослепленным протоколом наблюдения за пациентами, а также малый размер выборки. Учитывая объективность лабораторного контроля ХС ЛНП при высокой липидснижающей эффективности инклизирана, позволяющей на малой выборке получить статистически значимые результаты, обозначенные ограничения не повлияли на результаты и выводы данного исследования. Несмотря на то что в изучаемой популяции высокого риска наблюдалось явное снижение уровня ХС ЛНП при раннем введении препарата инклизирана, наше исследование не было предназначено для оценки клинических исходов, для чего требуется выборка и статистический план с адекватной мощностью. Также нами не оценивалось влияние ряда препаратов базисной и сопроводительной терапии ИИ, которые потенциально могли оказывать влияние на липидный профиль пациентов.

Заключение

Можно предполагать, что применение инклизирана способно изменить текущую практику назначения ГЛТ после ИИ [50]. С учетом того факта, что именно дости-

жение целевого уровня ХС ЛНП рассматривается как основная мишень терапии, а проблема низкого комплаенса и неоптимальной преемственности долгосрочной ГАТ после церебральных катастроф очевидна, применение малой интерферирующей РНК может позволить объективно улучшить контроль дислипидемии у пациентов после ИИ в реальной клинической практике [51]. Первый опыт применения инклизирана у пациентов с острым ИИ показал возможность ранней инициации терапии данным препаратом в условиях стационара и достижения целевых значений ХС ЛНП при выписке. Резюмируя,

можно полагать, что у целого ряда пациентов с ИИ инициация комбинированной ГАТ с применением малой интерферирующей РНК в остром периоде церебральной катастрофы должна рассматриваться как одна из наиболее эффективных и безопасных терапевтических стратегий для снижения риска повторных сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 31.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(8):98–103. [Russian: Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(8):98–103]. DOI: 10.17116/jnevro201811808198
- Quinn KL, Lam GY, Walsh JF, Bhéreur A, Brown AD, Chow CW et al. Cardiovascular Considerations in the Management of People With Suspected Long COVID. Canadian Journal of Cardiology. 2023;39(6):741–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2023.04.003
- Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. Current Atherosclerosis Reports. 2021;23(7):37. DOI: 10.1007/s11883-021-00935-2
- Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2019. Statistical book. -M.: Rosstat; 2019. - 170p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. - М.: Росстат; 2019. - 170с. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>]. ISBN 978-5-89476-470-2
- Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. 2019;18(5):439–58. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
- Gattringer T, Posekany A, Niederkorn K, Knoflach M, Poltrum B, Mutzenbach S et al. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke: Score-Based Approach. Stroke. 2019;50(2):349–56. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022863
- Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, Touzé E. Long-Term Risk of Myocardial Infarction Compared to Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2018;7(2):e007267. DOI: 10.1161/JA-HA.117.007267
- Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2011;42(5):1489–94. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.602615
- Skajaa N, Adelborg K, Horváth-Puhó E, Rothman KJ, Henderson VW, Thygesen LC et al. Risks of Stroke Recurrence and Mortality After First and Recurrent Strokes in Denmark: A Nationwide Registry Study. Neurology. 2021; [Online ahead of print]. DOI: 10.1212/WNL.0000000000013118
- Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V. et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):143–52. [Russian: Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):143–52]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Boehme AK, Ezenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. Circulation Research. 2017;120(3):472–95. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
- Paraskevas KI, Veith FJ, Eckstein H-H, Ricco J-B, Mikhailidis DP. Cholesterol, carotid artery disease and stroke: what the vascular specialist needs to know. Annals of Translational Medicine. 2020;8(19):1265. DOI: 10.21037/atm.2020.02.176
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft 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
- Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. JAMA cardiology. 2018;3(9):823–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2258
- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):250–97. [Russian: Езов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250–97]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
- Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. European Heart Journal. 2022;43(8):830–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab718
- Cupido AJ, Kastelein JJP. Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials. Cardiovascular Research. 2020;116(11):e136–9. DOI: 10.1093/cvr/cvaa212
- Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical recommendations. 2022. Av. at: https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-ii-i-tia_2022_finalnii-v_ru_1650370148.pdf. [Russian: Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Доступно на: https://evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/13/kr-po-ii-i-tia_2022_finalnii-v_ru_1650370148.pdf]
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. New England Journal of Medicine. 2020;382(16):1507–19. DOI: 10.1056/NEJMoA1912387
- Boytsov S.A., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Voznyuk I.A., Yezhov M.V., Oshchepkova E.V. et al. Topical issues of adequate control of dyslipidemia in the prevention of acute and recurrent cerebral circulatory disorders of ischemic type. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(5):7–10. [Russian: Бойцов С.А., Пирадов М.А., Танащян М.М., Вознюк И.А., Езов М.В., Ощепкова Е.В. и др. Актуальные вопросы адекватного контроля дислипидемий в профилактике острых и повторных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(5):7–10]. DOI: 10.17116/jnevro20221220517

21. Ay H, Benner T, Murat Arsava E, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB et al. A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979–84. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490896
22. Luo Z, Huang Z, Sun F, Guo F, Wang Y, Kao S et al. The clinical effects of inclisiran, a first-in-class LDL-C lowering siRNA therapy, on the LDL-C levels in Chinese patients with hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2023;17(3):392–400. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.04.010
23. Medvedeva E.A., Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P. Innovative lipid-lowering therapy: experience of inclisiran use in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):53–61. [Russian: Медведева Е.А., Григоренко Е.А., Митковская Н.П. Инновационная гиплипидемическая терапия: опыт применения инклисирана в Республике Беларусь. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):53–61]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5417
24. Ueberdieck L, Jehn U, Pavenstädt H, Gebauer K, Reuter S. Novel Therapeutic Strategies for Dyslipidemia: First Report of Inclisiran Therapy in a Kidney Transplanted Patient. *Transplant International*. 2023;36:11104. DOI: 10.3389/ti.2023.11104
25. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(15):1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
26. Shafqat S, Arif H, Aijaz B, Islam M, Aftab U, Kumar S. Drug compliance after stroke and myocardial infarction: A comparative study. *Neurology India*. 2007;55(2):130–5. DOI: 10.4103/0028-3886.32783
27. Rajathurai SD, Farrukh MJ, Makmor-Bakry M, Tan HJ, Fatokun O, Mohd Saffian S et al. Use of Complementary and Alternative Medicine and Adherence to Medication Therapy Among Stroke Patients: A Meta-analysis and Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:870641. DOI: 10.3389/fphar.2022.870641
28. Krasenbaum LJ, Pendarla VL, Thompson SF, Tangirala K, Cohen JM, Driessen MT. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):54. DOI: 10.1186/s10194-022-01413-z
29. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, Dearborn-Tomazos J, Ford GA, Gorman M et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2019;76(5):526–35. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0079
30. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(14):1321–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930
31. Yang Y, Shi Y-Z, Zhang N, Wang S, Ungvari GS, Ng CH et al. The Disability Rate of 5-Year Post-Stroke and Its Correlation Factors: A National Survey in China. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0165341. DOI: 10.1371/journal.pone.0165341
32. Banda KJ, Chu H, Kang XL, Liu D, Pien L-C, Jen H-J et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2022;22(1):420. DOI: 10.1186/s12877-022-02960-5
33. Al AlShaikh S, Quinn T, Dunn W, Walters M, Dawson J. Predictive factors of non-adherence to secondary preventative medication after stroke or transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analyses. *European Stroke Journal*. 2016;1(2):65–75. DOI: 10.1177/2396987316647187
34. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(11):1279–89. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047
35. 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
36. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2023;29:100624. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100624
37. Yanishevskiy S.N., Skiba Ya.B., Polushin A.Yu. Statins in patients with acute ischemic stroke: when we should start therapy? *Arterial Hypertension*. 2021;27(1):16–28. [Russian: Янишевский С.Н., Скиба Я.Б., Полужин А.Ю. Статины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию? *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):16–28]. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28
38. Catapano AL, De Caterina R, Jukema JW, Klempfner R, Landmesser U, Schiele F et al. Addressing current challenges in optimization of lipid management following an ACS event: Outcomes of the ACS EuroPath III initiative. *Clinical Cardiology*. 2023;46(4):407–15. DOI: 10.1002/clc.23988
39. Li S, Peng Y, Wang X, Qian Y, Xiang P, Wade SW et al. Cardiovascular events and death after myocardial infarction or ischemic stroke in an older Medicare population. *Clinical Cardiology*. 2019;42(3):391–9. DOI: 10.1002/clc.23160
40. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1423
41. Ostwald DA, Schmitt M, Peristeris P, Gerritzen T, Durand A. The Societal Impact of Inclisiran in England: Evidence From a Population Health Approach. *Value in Health*. 2023;26(9):1353–62. DOI: 10.1016/j.jval.2023.05.002
42. What's new in clinical guideline Ministry of Health RF 'Disorders of lipid metabolism 2023'. Av. at: <https://scardio.ru/content/activities/2023/11042023.pdf>. [Russian: Что нового в клинических рекомендациях Минздрава РФ «Нарушения липидного обмена» 2023 г. Доступно на: <https://scardio.ru/content/activities/2023/11042023.pdf>]
43. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
44. Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(1):40–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.10.021
45. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P et al. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation*. 2016;134(24):1931–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024604
46. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023;11(2):109–19. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9
47. Koenig W, Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Schwartz GG, Wright RS et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with cerebrovascular disease: ORION-9, ORION-10, and ORION-11. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2023;14:100503. DOI: 10.1016/j.ajpc.2023.100503
48. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals*. 2023;16(4):577. DOI: 10.3390/ph16040577
49. Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y. Causal Effect of Lp(a) [Lipoprotein(a)] Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*. 2019;50(12):3532–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026872
50. Nambi V, Agha A. Inclisiran: A Game Changer in a Changing Game? *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(9):1194–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.008
51. Tanashyan M.M., Shamalov N.A., Voznyuk I.A., Yanishevskiy S.N., Vinogradov O.I., Khasanova D.R. et al. Control of dyslipidemia in the prevention of recurrent ischemic cerebrovascular accidents (expert opinion). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):108–13. [Russian: Танашиан М.М., Шамалов Н.А., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Виноградов О.И., Хасанова Д.Р. и др. Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):108–13]. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-108-113

Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Намазова Г. А., Завьялова А. И.
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

МОЖЕТ ЛИ ЛИПОФИЛЬНЫЙ СТАТИН ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ?

Цель	Оценка влияния плейотропных (противовоспалительного и антифибротического) эффектов липофильного статина (аторвастатина) в лечении сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ).
Материал и методы	В обсервационное исследование были включены 80 пациентов с СНсФВ ЛЖ, из них 40 пациентов получали аторвастатин в дозе 20–80 мг/сут в дополнение к стандартной терапии, 40 пациентов, отказавшихся от приема статинов или имевших проявления непереносимости препарата, получали только стандартную терапию. Период наблюдения составил 12 мес, за время которого было проведено 5 визитов. На визитах оценивалось общее состояние пациентов, выполнялись электрокардиография, эхокардиография в покое и на фоне дозированной физической нагрузки (ФН), анализировались антропометрические показатели, данные офисного измерения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), параметры систолической и диастолической функции ЛЖ.
Результаты	Среди включенных в исследование пациентов преобладали женщины в возрасте 60–70 лет с выраженным ожирением ($n=46$; 57,5% с ожирением II–III степени), тяжелой артериальной гипертензией (АГ) ($n=65$; 81,2% с АГ III степени), дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа, хронической болезнью почек. Назначение аторвастатина в дополнение к стандартной терапии сопровождалось регрессом симптомов СН и повышением толерантности к ФН, более выраженными после 6 мес наблюдения. При этом в течение 12-месячного наблюдения была выявлена достоверная разнонаправленная динамика глобальной продольной деформации ЛЖ: в основной группе она увеличивалась, что свидетельствовало об улучшении систолической функции ЛЖ, а в контрольной – уменьшалась, отражая ранние, доклинические проявления прогрессирования СН. Диастолический стресс-тест в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием был проведен 64 пациентам с СНсФВ при включении в исследование, а также через 6 и 12 мес наблюдения. При достижении нагрузки 50 Вт в группе аторвастатина через 12 мес было выявлено достоверное увеличение скоростных показателей тканевой доплерографии, в частности e' септ. и e' лат., что привело к существенному снижению отношения E/e' , тогда как в контрольной группе динамики этих показателей не отмечалось. Подобные изменения выявлены и при более высоких уровнях ФН.
Заключение	Длительное применение липофильного статина (аторвастатина) в дополнение к стандартной терапии сопровождалось регрессом клинических проявлений СНсФВ, способствовало сохранению систолической функции, некоторому улучшению диастолической функции ЛЖ как в покое, так и при дозированной ФН.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса левого желудочка; липофильный статин; диастолический стресс-тест; глобальная продольная деформация левого желудочка
Для цитирования	Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Namazova G.A., Zavialova A.I. Can a lipophilic statin improve the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity? <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):47–54. [Russian: Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Намазова Г.А., Завьялова А.И. Может ли липофильный статин повысить эффективность лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением? <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):47–54].
Автор для переписки	Шупенина Елена Юрьевна. E-mail: eshupenina@mail.ru

Введение

В настоящее время сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) является доминирующей формой СН и пред-

ставляет собой актуальную проблему здравоохранения во всем мире, поскольку число больных в данной популяции с каждым годом увеличивается, эффективное лечение отсутствует, а смертность за последние десятилетия

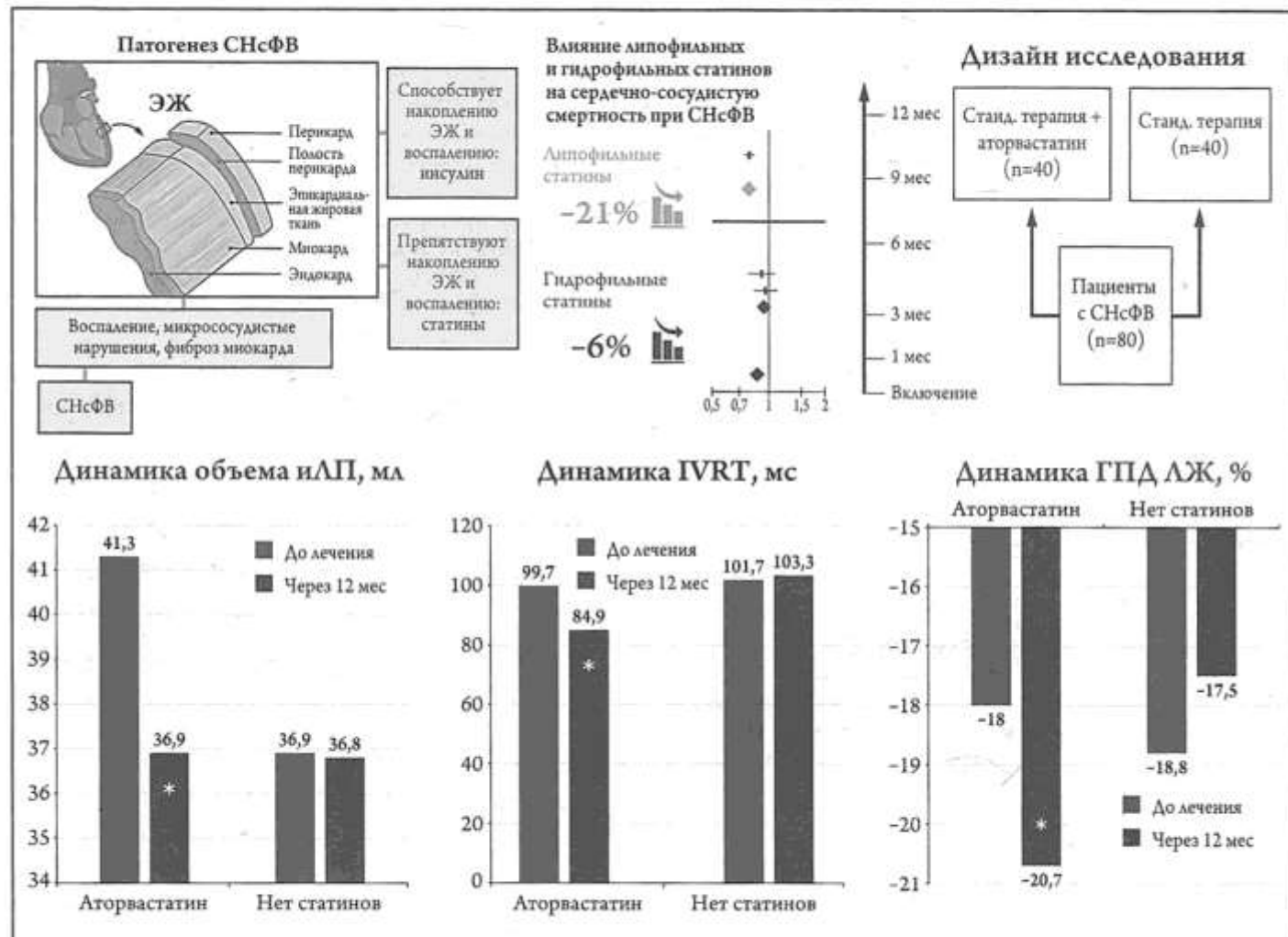
не меняется. Во многом это связано с обширным перечнем заболеваний, как кардиальных, так и внекардиальных, участвующих в развитии указанной формы СН. Многие больные с СНсФВ имеют избыточную массу тела или ожирение, что позволяет выделить ассоциированный с ожирением фенотип этого заболевания [1]. Избыток жировой ткани с ее дополнительной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на ЛЖ, вызывая компенсаторное увеличение сердечного выброса, быстрое истощение физиологического резерва, утолщение стенок и расширение полостей сердца [2]. Висцеральная жировая ткань в связи с наличием активного рецепторного аппарата служит основным источником синтеза нейrogормонов и провоспалительных цитокинов, которые способствуют формированию местного и системного провоспалительного статуса, развитию фиброза миокарда, неблагоприятных вариантов ремоделирования сердца, формированию диастолической дисфункции (ДД) и СНсФВ [3, 4].

В настоящее время ведется активный поиск новых подходов к лечению больных с СНсФВ, поскольку нет убедительных

данных, свидетельствующих о снижении заболеваемости и смертности при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) для лечения фенотипа этого заболевания. В ряде исследований показано, что длительное применение ингибиторов АПФ или БРА (кандесартан) приводило лишь к регрессу симптоматики и снижению функционального класса СН по классификации NYHA [5–8]. В исследовании EMPEROR-Preserved показано, что назначение эмпаглитозина пациентам с СНсФВ сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности на 21% и числа госпитализаций по поводу СН на 29%. Назначение больным этой категории сакубитрила/валсартана приводило к сопоставимому снижению числа госпитализаций по поводу СН, однако снижение сердечно-сосудистой смертности не превышало 13% [9].

В то же время наличие системного воспаления как одного из основных механизмов развития СН при ожирении

Центральная иллюстрация



ЭЖ – эпикардиальный жир; иАП – индексированный объем левого предсердия; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; IVRT – интервал времени изоволюмической релаксации; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка.

нии оправдывает использование у больных с СНсФВ статинов, улучшающих окислительный баланс в эндотелиальных клетках, восстанавливающих биодоступность оксида азота и обладающих антифибротическими и противовоспалительными свойствами (рис. 1) [10].

Цель

Оценка влияния плеiotропных (противовоспалительного и антифибротического) эффектов липофильного статина (аторвастатина) в лечении больных с СНсФВ ЛЖ.

Материал и методы

В обсервационное исследование были включены 80 пациентов с СНсФВ ЛЖ в возрасте от 50 до 80 лет, подписавших информированное согласие и распределенных в две сопоставимые группы по 40 пациентов в каждой. Критерии включения: наличие артериальной гипертензии (АГ) (офисное артериальное давление – АД $\geq 140/80$ мм рт. ст.), в сочетании с ожирением (индекс массы тела – ИМТ >30 кг/м²) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной ФВ ЛЖ. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; наличие у пациента в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляции предсердий, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, любого соматического заболевания в стадии декомпенсации, злокачественных новообразований, алкогольной или наркотической зависимости, психических заболеваний.

Все пациенты в процессе 12-месячного наблюдения выполнили 5 визитов: при включении, через 3, 6, 9 и 12 мес наблюдения. На каждом визите анализировали жалобы пациентов, клинические проявления СН с использованием Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), проводили антропометрические измерения, оценивали офисное АД, результаты 6-минутного теста с ходьбой (6-МТХ). На трех этапах (при включении, через 6 и 12 мес наблюдения) проводили запись электрокардиограммы в 12 отведениях, трансторакальную двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) с анализом основных параметров систолической и диастолической функции ЛЖ, его глобальной продольной деформации (ГПД) в покое и при дозированной физической нагрузке (ФН) в сочетании с кардиопульмональным нагрузочным тестированием (КПНТ). Биохимические показатели анализировали при включении в исследование, через 6 и 12 мес наблюдения, при включении определяли уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) с использованием анализатора Triage MeterPro.

На визите включения всем пациентам была назначена стандартная терапия СН в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [11]. Включен-

ные в исследование пациенты получали ингибиторы АПФ или БРА, бета-адреноблокаторы, диуретики в рекомендованных дозах, при необходимости проводилась титрация дозы препаратов.

Пациентам основной группы помимо перечисленной терапии был назначен аторвастатин в дозе 20–80 мг/сут. Пациенты контрольной группы, отказавшиеся от приема статинов или имевшие проявления непереносимости, получали только стандартную терапию. Протокол исследования был одобрен межвузовским этическим комитетом в 2018 г.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 12.0 Statsoft. Данные представлены в виде средних величин и стандартных отклонений, а также абсолютного числа и процентного соотношения. Для непараметрических данных использовали медиану с указанием 25-го и 75-го процентилей. Для статистической обработки в зависимости от распределения переменной применяли критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Вилкоксона. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика включенных в исследование больных представлена в табл. 1. Среди них преобладали женщины, средний возраст пациентов составил 66,3 года. У всех пациентов выявлены ожирение и АГ, что соответствовало критериям включения в исследование. У 78 (97,5%) пациентов определялись нарушения жирового и углеводного обмена, признаки хронической болезни почек – у 16 (20%), что проявлялось дислипидемией, гипергликемией, снижением скорости клубочковой фильтрации.

В соответствии с критериями включения у всех пациентов были диагностированы такие признаки АД, как увеличение объема левого предсердия (ЛП) и соотношения Е/е'. При этом фракция выброса (ФВ) ЛЖ оставалась сохраненной (50% и более). Все включенные пациенты принимали ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, такие как ингибиторы АПФ или БРА, большинству больных также были назначены диуретики и бета-адреноблокаторы. Пациенты основной группы принимали аторвастатин в средней дозе 36,7 мг/сут. Сформированные группы были сопоставимы по всем проанализированным показателям.

Динамику жалоб и клинических проявлений СНсФВ оценивали на каждом визите с использованием анкеты ШОКС, толерантность к ФН определяли с помощью 6-МТХ (табл. 2). На фоне длительной медикаментозной терапии у всех включенных пациентов отмечалось уменьшение таких клинических проявлений СНсФВ, как одышка при ФН, общая слабость, сердцебиение. Наиболее

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Пол женский, n (%)	35 (87,5)	36 (90)	0,78
Возраст, годы (M±SD)	67,1±4,7	65,4±6,9	0,81
ИМТ, кг/м ² (M±m)	35,3±5,7	36,9±5,2	0,73
Офисное САД, мм рт. ст. (M±SD)	136,1±18,6	142,3±16,9	0,62
Офисное ДАД, мм рт. ст. (M±SD)	82,3±10,4	88,0±10,9	0,68
ЧСС, уд/мин (M±SD)	69,8±12,4	71,9±11,1	0,75
Общий холестерин, ммоль/л (M±m)	5,8±1,0	5,4±0,99	0,53
ХС ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,9±1,2	3,5±0,9	0,57
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	7,1±2,2	6,2±1,5	0,32
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	89,4±14,4	90,2±16,8	0,76
BNP, пг/мл (M±SD)	59,3±6,9	62,8±6,1	0,64
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	58,2±4,7	58,5±5,2	0,89
иММАЖ, г/м ² (M±SD)			
• Мужчины	120,6±20,6	114,3±17,2	0,39
• Женщины	95,9±17,2	90,4±13,5	0,46
иАП, мл/м ² (M±SD)	41,3±6,3	36,9±5,3	0,24
Е/е'ср. (M±SD)	13,2±2,5	12,2±3,1	0,67
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	65,9±3,1	66,3±2,8	0,78
Ингибитор АПФ, n (%)	23 (57,5)	19 (47,5)	0,56
БРА, n (%)	17 (42,5)	21 (52,5)	0,45
Диуретики, n (%)	33 (82,5)	34 (85)	0,75
Бета-адреноблокаторы, n (%)	34 (85)	32 (80)	0,69

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; BNP – мозговой натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; иММАЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка; иАП – индексированный объем левого предсердия; Е/е'ср. – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

выраженный регресс симптомов отмечался в основной группе через 6 мес наблюдения. Через 12 мес в группе аторвастатина достоверно меньшее число пациентов предъявляли жалобы на одышку, сердцебиение и общую слабость, чем в контрольной группе. Кроме того, у всех пациентов через 6 мес наблюдения выявлено статистически значимое снижение суммарной оценки по ШОКС.

Регресс клинических проявлений СН на фоне оптимальной терапии сопровождался увеличением пройденного расстояния при 6-МТХ. Следует отметить, что первые 6 мес наблюдения увеличение пройденного рас-

стояния было сопоставимо в обеих группах, но к концу наблюдения в контрольной группе отмечалось некоторое уменьшение этого показателя, тогда как на фоне приема аторвастатина пройденное расстояние осталось прежним.

По данным трансторакальной ЭхоКГ в покое (табл. 3), у всех пациентов при включении в исследование выявлено увеличение индексированного объема левого предсердия (иАП), что являлось одним из диагностических критериев ДД ЛЖ. В группе больных, получавших аторвастатин, через 6 и 12 мес наблюдения отмечалось достоверное уменьшение данного показателя, тогда как в кон-

Таблица 2. Динамика клинического состояния больных с СНсФВ на фоне стандартной и дополнительной терапии аторвастатином

Показатель	Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)		
	включение	6 мес	12 мес	включение	6 мес	12 мес
Одышка при физической нагрузке, n (%)	40 (100)	30 (75)	15 (36)*	40 (100)	33 (83)	33 (83)*
Общая слабость, n (%)	29 (73)	17 (43)	12 (43)*	34 (81)	23 (58)	19 (48)*
Сердцебиение, n (%)	30 (75)	9 (23)*	3 (8)*	29 (73)	14 (35)*	8 (20)*
Оценка по ШОКС, баллы (M±m)	4,4±1,6	2,5±1,4*	2,7±1,3*	3,9±1,7	2,5±1,4*	2,5±0,9*
6-МТХ, м Ме [25%; 75%]	350,0 [250,0; 400,0]	400,0 [300,0; 450,0]*	400,0 [200,0; 450,0]*	350,0 [250,0; 350,0]	400,0 [312,5; 450,0]*	300,0 [200,0; 400,0]*

* – p<0,05 при сравнении с визитом включения; * – p<0,05 при сравнении с основной группой на аналогичном этапе наблюдения.

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; 6-МТХ – 6-минутный тест с ходьбой.

Таблица 3. Динамика показателей эхокардиографии в покое у больных с СНсФВ на фоне стандартной и дополнительной терапии аторвастатином

Показатель	Основная группа (n=40)			Контрольная группа (n=40)		
	включение	6 мес	12 мес	включение	6 мес	12 мес
иАП, мл/м ² (M±m)	41,3±6,3	37,8±6,9*	36,9±6,1*	36,9±5,3	32,1±4,9*	36,8±6,9
ФВ ЛЖ, % (M±m)	65,9±3,1	65,3±3,1	65,5±2,9	66,3±2,8	66,3±3,3	65,0±2,2
ГПД ЛЖ, % (M±m)	-18,0±3,4	-19,2±2,5	-20,7±2,9*	-18,8±2,4	-18,5±3,4	-17,5±3,7**
Е/А (M±m)	0,89±0,2	0,92±0,2	0,96±0,2*	0,85±0,2	0,81±0,2	0,85±0,2
е' септ., см/с (M±m)	5,2±1,2	6,4±1,3*	6,9±1,2*	5,2±1,0	5,7±1,2	5,9±1,5
е' лат., см/с (M±m)	7,1±1,5	8,2±1,4*	8,8±1,1*	7,6±1,1	8,5±1,7	8,4±1,4*
Е/е' сред. (M±m)	13,2±2,5	10,9±2,4*	10,8±1,7*	12,2±3,1	10,7±3,5*	10,6±3,2*
IVRT, мс (M±m)	99,7±19,1	95,3±15,0*	84,9±17,4*	101,7±17,6	99,9±20,1	103,3±25,9*

* – p<0,05 при сравнении с визитом включения; ** – p<0,05 при сравнении с основной группой на аналогичном этапе наблюдения. СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; иАП – индексированный объем левого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока; е' септ. – скорость движения септальной части фиброзного кольца митрального клапана; е' лат. – скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Е/е' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; IVRT – время изоволюмического расслабления.

Таблица 4. Динамика показателей стресс-эхокардиографии у больных с СНсФВ на фоне стандартной и дополнительной терапии аторвастатином

Показатель	Основная группа (n=33)			Контрольная группа (n=31)		
	включение	6 мес	12 мес	включение	6 мес	12 мес
Е/А	0,89±0,2	0,92±0,2	0,96±0,2*	0,85±0,2	0,81±0,2	0,85±0,2
е' септ. 50 Вт, см/с	7,8±1,4	8,4±1,4	8,9±1,5*	8,4±2,1	8,5±1,4	8,6±1,2
е' лат. 50 Вт, см/с	10,6±2,2	11,3±2,3	12,3±2,6*	10,9±2,3	10,6±1,3	11,2±2,7*
Е/е' 50 Вт сред.	11,6±2,9	10,3±2,1	9,6±3,2*	10,6±3,2	10,4±1,3	10,8±1,7*
е' септ. АП, см/с	9,7±1,6	9,7±1,8	9,8±1,7	9,6±1,5	9,4±1,0	9,4±1,1
е' лат. АП, см/с	12,6±2,2	11,9±2,3	12,3±2,8	11,6±2,0	11,4±0,8	11,5±1,6
е' септ. Мах, см/с	8,0±1,0	12,0±1,4	12,7±1,3*	10,5±2,1	7,5±0,7	7,3±1,4**
е' лат. Мах, см/с	10,3±2,3	14,5±0,7	14,9±1,2*	13,0±4,2	9,8±1,8	9,3±2,2**
е' септ. вст., см/с	6,5±1,2	7,6±1,4	7,9±1,4*	6,9±1,6	6,7±1,0	6,8±1,3
е' лат. вст., см/с	9,2±1,9	10,0±2,4	10,7±2,1	9,3±1,7	9,1±2,0	9,4±1,6
Е/е' сред. вст.	12,4±3,4	11,3±3,0	10,8±3,2*	11,7±3,3	11,7±2,3	11,4±2,6

* – p<0,05 при сравнении с визитом включения; ** – p<0,05 при сравнении с основной группой на аналогичном этапе исследования.

Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока; е' септ. – скорость движения септальной части фиброзного кольца митрального клапана; Вт – ватт; е' лат. – скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; Е/е' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; АП – анаэробный порог.

трольной группе аналогичная динамика была выявлена только в первые 6 мес терапии.

При этом в процессе 12-месячного наблюдения выявлена достоверная разнонаправленная динамика ГПД ЛЖ: в основной группе она увеличивалась, что свидетельствовало об улучшении систолической функции ЛЖ, а в контрольной – уменьшалась, отражая ранние, доклинические проявления прогрессирования СН, несмотря на прием максимально переносимых доз стандартного многокомпонентного лечения. Анализ динамики диастолической функции ЛЖ на фоне длительной терапии СН показал, что при включении в исследование достоверных различий показателей, отражающих жесткость миокарда ЛЖ в процессе его диастолы, не обнаружено. При этом дополнительное применение аторвастатина сопровождалось

более выраженной положительной динамикой основных и дополнительных критериев АД, чем использование только стандартной терапии СН. Так, в основной группе выявлено достоверное увеличение отношения Е/А, тогда как в контрольной группе этот показатель не изменился. По данным тканевой доплерографии (ТДГ), в основной группе достоверно увеличилась скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (МК), существенно снизилось отношение Е/е', что свидетельствовало об улучшении релаксации ЛЖ. В контрольной группе также выявлена положительная динамика некоторых показателей ТДГ, в частности увеличение е'септ. и снижение Е/е' среднего. Выявленное в основной группе достоверное уменьшение времени изоволюмического расслабления (IVRT) – раннего признака наруше-

ния релаксации ЛЖ, вероятно, обусловлено некоторым восстановлением диастолической функции за счет антифибротического действия аторвастатина.

Диастолический стресс-тест в сочетании с КНПТ был проведен 64 пациентам с СНсФВ при включении в исследование, а также через 6 и 12 мес наблюдения (табл. 4). Основными причинами отказа от проведения нагрузочной пробы были заболевания опорно-двигательного аппарата, наличие болевого синдрома в икроножных мышцах, выраженная слабость при педалировании без нагрузки. Оценка диастолической функции проводилась на уровне 50 Вт, при достижении анаэробного порога (АП), субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также в период восстановления. При достижении нагрузки 50 Вт в основной группе через 12 мес лечения СНсФВ было выявлено достоверное увеличение скоростных показателей ТДГ, в частности e' септ. и e' лат., что привело к существенному снижению отношения E/e' . В контрольной группе динамики данных показателей не отмечалось. В обеих группах увеличение ФН до АП сопровождалось небольшим компенсаторным увеличением скорости движения септального и латерального участков фиброзного кольца МК, при этом применение длительной стандартной терапии СН в сочетании с аторвастатином способствовало более выраженному, чем применение только стандартной терапии, приросту e' септ. и e' лат. на данном этапе нагрузки. Подобная тенденция приобрела достоверный характер при анализе динамики e' септ. и e' лат. на субмаксимальной ЧСС. Использование аторвастатина в дополнение к стандартной терапии СН сопровождалось приростом скоростных показателей уже через 6 мес наблюдения, а в контрольной группе при достижении АП скоростные показатели снижались. Некоторое улучшение диастолической функции ЛЖ в период восстановления выявлено при анализе скоростных показателей ТДГ. Так, в основной группе через 12 мес наблюдения отмечалось достоверное увеличение e' септ. и снижение E/e' . В контрольной группе значимой динамики перечисленных показателей не отмечалось.

Обсуждение

Проведенные исследования, оценивающие эффективность статинов у больных с СНсФВ, на данный момент малочисленны и противоречивы. В работе К. Nishioka и соавт. [12] проанализированы данные 3124 пациентов с СНсФВ, включенных в регистр CHART-2. Средний возраст пациентов составил 69 лет, период наблюдения – 3,4 года. Трехлетняя смертность пациентов, принимавших статины (розувастатин, аторвастатин, правастатин, питавастатин и др.), была достоверно ниже, чем у пациентов, не принимавших указан-

ные препараты (8,7% против 14,5%; относительный риск – ОР 0,74; 95% доверительный интервал – ДИ 0,58–0,94; $p < 0,001$). Наиболее выраженное положительное влияние статины оказывали на риск внезапной сердечной смерти, что, по мнению авторов, может быть связано с улучшением функции эндотелия коронарных сосудов, стабилизацией атеросклеротических бляшек, восстановлением функции проводящей системы желудочков, и как следствие, снижением частоты развития острого коронарного синдрома, угрожающих жизни желудочковых аритмий.

Применение статинов сопровождалось увеличением выживаемости 3 427 больных с СНсФВ, включенных в регистр Швеции [13]. По данным анализа, годовичная выживаемость пациентов, получавших статины, составила 85,1% против 80,9% у пациентов, не получавших эти препараты (ОР 0,80, 95% ДИ 0,72–0,89; $p < 0,001$). Однако в рандомизированном клиническом исследовании GISSI-HF у пациентов с СНсФВ розувастатин в дозе 10 мг/сут не показал статистически значимого преимущества в отношении смертности по сравнению с плацебо [14]. В нашем исследовании пациентам с СНсФВ и ожирением назначался липофильный аторвастатин, обладающий более выраженными противовоспалительными свойствами, оказывающий защитное действие на эндотелий сосудов. В связи с этим при длительном наблюдении нами выявлены положительное влияние аторвастатина на диастолическую функцию и некоторое улучшение систолической функции ЛЖ, что привело к регрессу симптомов заболевания и повышению толерантности к ФН. Аналогичные результаты получены в проспективном рандомизированном исследовании [15], в котором больным ($n=167$) к антигипертензивной терапии добавляли аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Через 12 мес лечения у больных отмечалась положительная динамика в виде улучшения клинического состояния, увеличивалось расстояние, пройденное при проведении 6-МТХ. У пациентов, получавших аторвастатин, существенно снижался уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, отмечалась тенденция к улучшению диастолической функции ЛЖ.

Заключение

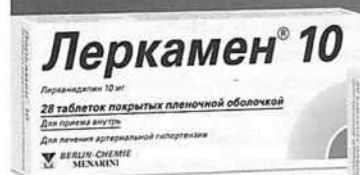
Длительное применение липофильного статина (аторвастатина) в дополнение к стандартной терапии приводит к регрессу клинических проявлений сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, повышению физической активности пациентов. Анализ глобальной продольной деформации левого желудочка показал, что дополнительное использование аторвастатина способствует сохранению

Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1, 2}



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата «Леркамен®» (международное непатентованное наименование: лерканидипин, дозы 10 мг и 20 мг)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показания к применению. Артериальная гипертензия I-II степени у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы. Внутрь по 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или 1/2 таблетки препарата Леркамен® 20) 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть практически не содержит натрия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; застойная сердечная недостаточность без лечения; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) включая пациентов, находящихся на диализе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, троландомицин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

С осторожностью. Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента CYP3A4, мидозоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность (до начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности); пожилой возраст.

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-250822 от 25.08.2022 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-230822 от 23.08.2022 г.

1. Barrios V, et al. ELYPSE STUDY. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100.

Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в повседневной клинической практике: исследование ELYPSE. В исследовании ELYPSE оценивали эффективность и переносимость лерканидипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I или II степени. Это было открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование в реальной клинической практике. Главная цель исследования была оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата. Вторичная цель состояла в оценке комплаенса пациента. Лерканидипин 10 мг в сутки назначали пациентам (n=9059), которым было показано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция. Длительность наблюдения 3 месяца. Средний возраст пациентов 63 года. Результаты: исходное АД 160±10/96±7 мм рт.ст., ЧСС 77±9 уд. в мин. Через 3 месяца наблюдения АД составило 141±11/83±7 мм рт.ст. и ЧСС 75±8 уд. в мин (p<0.001). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 6,5%, среди которых наиболее часто наблюдались головная боль (2,9%), отек ног (1,2%), приливы (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Отмена терапии из-за НЯ составила менее 1%. В этом исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость в повседневной клинической практике.

2. Leonetti G, et al. COHORT Study. Am J Hypertens. 2002 Nov; 15(11):932-40.

Переносимость длительного лечения лерканидипином по сравнению с амлодипином и лацидипином у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании COHORT изучали профиль переносимости лерканидипина по сравнению с двумя другими антагонистами кальция (амлодипином и лацидипином) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Это многоцентровое, двойное слепое, в параллельных группах исследование, с участием 828 пожилых пациентов, ≥60 лет, рандомизированных в группы лерканидипина 10 мг/день (n=420), амлодипина 5 мг/день (n=200) или лацидипина 2 мг/день (N=208). При неудовлетворительном контроле АД дозу препарата удваивали, далее к терапии добавляли эналаприл или ателенол (при необходимости - диуретики). Пациентов наблюдали в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты развития периферического отека в трех группах лечения. Также безопасность препаратов оценивалась на основании частоты развития других нежелательных явлений, симптомах, изменениях самочувствия пациента, частоте сердечных сокращений, лабораторных тестах и ЭКГ. Результаты: У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще наблюдались отеки ног (19%; p<0.001) и чаще встречались случаи раннего отказа от терапии из-за отека (8,5%); по сравнению с лерканидипином (9% и 2,1%) и лацидипином (4% и 1,4%). Также симптомы, связанные с отеком (отек и тяжесть в нижних конечностях), значительно чаще (P<0,01) возникали при применении амлодипина (50% и 45% соответственно), чем при применении лерканидипина (35% и 33%) и лацидипина (34% и 31%). Большинство случаев отеков ног возникало в течение первых 6 месяцев, при этом разница между видами лечения была очевидна с момента начала лечения. Другие побочные эффекты, связанные с приемом препарата, не различались между видами лечения. Артериальное давление было одинаково эффективно снижено в трех группах. В группе лерканидипина в течение 6 месяцев АД, измеренное стоя, достоверно снизилось с 169 ± 11/98 ± 7 до 140 ± 15/84 ± 9 мм Hg (P<0.01). Случаев ортостатической гипотензии во время исследования не зарегистрировано. Два липофильных дигидропиридиновых антагониста кальция, лерканидипин и лацидипин, обладают антигипертензивным действием, сравнимым с таковым амлодипина, но имеют лучший профиль переносимости.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-01-2022-v02-print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2022

По лицензии Recordati

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, http://www.berlin-chemie.ru



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

систолической функции левого желудочка, тогда как на фоне стандартной терапии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка к концу 12-месячного периода наблюдения она снижается. Назначение стандартной терапии сердечной недостаточности в сочетании с аторвастатином способствует улучшению диастолической функции левого желудочка как в покое, так и при дозированной физической нагрузке, повышению компенсаторных механизмов ле-

вого желудочка на пике нагрузки, что проявлялось достоверным увеличением скоростных показателей тканевой доплерографии.

Финансирования нет.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.05.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Chumakova G.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. *Arterial Hypertension*. 2021;27(3):260–8. [Russian: Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):260–8]. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268
- Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Gruzdeva O.V., Shevlyakov I.V. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):13–9. [Russian: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В., Шевляков И.В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(4):13–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-13-19
- Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AY, Ageev FT, Boytsov SA. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40–51. DOI: 10.32607/actanaturae.10990
- Kjeldsen SE, Von Lueder TG, Smiseth OA, Wachtell K, Mistry N, Westheim AS et al. Medical Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Hypertension*. 2020;75(1):23–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14057
- Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(8):1230–9. DOI: 10.1002/ehfj.1149
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
- McMurray JJV, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Køber LV, Desai AS et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(16):1521–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1514859
- Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation*. 2021;144(15):1193–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657
- Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Ozhereljeva M.V., Ageev F.T. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: Current view of the pathogenesis and treatment. *Kardiologiya*. 2017;57(S2):367–82. [Russian: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. Кардиология 2017;57(S2):367–82]. DOI: 10.18087/cardio.2393
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S et al. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(3):574–82. DOI: 10.1253/circj.14-0865
- Alehagen U, Benson L, Edner M, Dahlström U, Lund LH. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50 . *Circulation. Heart Failure*. 2015;8(5):862–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002143
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Grazia Franzosi M, Latini R et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9645):1231–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4
- Kanorsky S.G., Sereda A.F. Treatment of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with hypertension disease: potential therapeutic role of statins. *Medical Council*. 2017;20:26–31. [Russian: Канорский С.Г., Середина А.Ф. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью: потенциальная роль статинов. Медицинский совет. 2017;20:26–31]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-26-31

Кропачева Е. С., Землянская О. А., Панченко Е. П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК – ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ВОЗОБНОВИВШИХ АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ ТЕРАПИЮ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕГАТА-2)

Цель	Больным с фибрилляцией предсердий (ФП) высокого риска развития тромбэмболических осложнений, перенесшим кровотечение, необходимо стремиться возобновить антикоагулянтную терапию. Существующие традиционные шкалы оценки риска развития геморрагических осложнений обладают не очень высокой специфичностью в отношении риска рецидива кровотечений, что делает актуальным поиск клинических и лабораторных предикторов для верификации больных, которым требуется персонализированный регламент наблюдения. Цель исследования – оценка частоты и предикторов рецидива больших и клинически значимых кровотечений у больных с ФП после возобновления антикоагулянтной терапии, а также вклада смены антикоагулянта в безопасность лечения.
Материал и методы	На основании наблюдения в течение 5 лет за 95 больными с ФП, перенесшими большие и клинически значимые кровотечения, оценены частота и клинические факторы, определяющие рецидив геморрагических осложнений.
Результаты	По данным 5-летнего наблюдения, частота рецидива больших/клинически значимых кровотечений составила 16,9/100 пациенто-лет. Смена перорального антикоагулянта достоверно снижала риск рецидива у больных, перенесших клинически значимое кровотечение, и не влияла на риск рецидива больших кровотечений. Предиктором рецидива больших/клинически значимых кровотечений на фоне возобновления терапии оказалась хроническая болезнь почек со снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин, повышавшая риск рецидива в 2,27 раза (95% доверительный интервал 1,1253–4,6163; $p=0,0221$).
Заключение	Развитие серьезного кровотечения у больного из группы высокого риска развития тромботических осложнений всегда требует переоценки факторов риска, адекватности выбора и дозировки антикоагулянта. Основополагающей является разработка единого протокола ведения больных с ФП, получающих антикоагулянты и имеющих высокий риск кровотечений, что позволит снизить риск неблагоприятных исходов.
Ключевые слова	Рецидив кровотечений; смена перорального антикоагулянта; фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек
Для цитирования	Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P. Chronic Kidney Disease is a Predictor of Recurrent Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation After Resuming Anticoagulant Therapy (based on REGistry of Long-term Antithrombotic Therapy (REGATA-2). <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(10):55–62. [Russian: Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. Хроническая болезнь почек – предиктор рецидива кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий, возобновивших антикоагулянтную терапию (по данным РЕГИСТРА длительной Антитромботической Терапии РЕГАТА-2). <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):55–62].
Автор для переписки	Кропачева Екатерина Станиславовна. E-mail: KateKrab@list.ru

Введение

Назначение пероральных антикоагулянтов (АК) больным с фибрилляцией предсердий (ФП) сделало возможным значительное снижение частоты развития тромбэмболических осложнений, но создает клиническую дилемму, когда врачу в своей повседневной практике приходится сталкиваться с развитием кровотечений чаще, чем с инсультом [1–4]. Тем не менее определено,

что смерть этих больных обусловлена не рецидивом фатального кровотечения, а развитием инсульта в случае отказа от АК [5–7]. Именно поэтому больному из группы высокого риска развития тромботического осложнения, перенесшему кровотечение, показано возобновление антикоагулянтной терапии (АКТ) с максимально возможной коррекцией факторов риска (ФР) [1, 2, 8]. В настоящее время нет единой шкалы стратификации риска

у больных после перенесенного кровотечения, поскольку традиционные шкалы оценки риска (HAS-BLED, ATRIA, HEMORRAGE, ABC) обладают не очень высокой специфичностью в отношении риска рецидива геморрагических осложнений [5, 9]. Определение клинических и лабораторных факторов, ассоциированных с рецидивом кровотечений, которые легли бы в основу стратификации риска у больных при возобновлении АКТ, представляет собой актуальную задачу.

Цель

Оценка частоты и предикторов рецидива больших и клинически значимых кровотечений у больных с ФП после возобновления АКТ, а также вклад смены АК в безопасность лечения.

Материал и методы

Данное исследование представляет собой фрагмент одноцентрового проспективного регистра РЕГАТА-2 (РЕГистр длительной Антитромботической Терапии (NCT043447187), проводимого на базе НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова МЗ РФ. Протокол регистра одобрен локальным этическим комитетом. Набор пациентов с ФП, имеющих критерии включения, осуществлялся в период с 1998 по 2017 г. Критерием включения было показание к АКТ: наличие хотя бы одного ФР по шкале CHADS₂ (у больных, включенных в период с 1998 по 2011 г.) и оценка ≥ 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc (в период включения больных с 2012 г.). Всего в регистр в настоящее время включены 640 больных ФП высокого тромбоэмболического риска, получающих пероральные АК (антагонист витамина К или один из прямых оральных антикоагулянтов – ПОАК). Подробно когорту больных была описана нами ранее [10, 11]. В соответствии с поставленной целью в настоящий фрагмент исследования были включены 95 пациентов, у которых был возобновлен прием пероральных АК после перенесенного большого или клинически значимого кровотечения, оцененного в соответствии с критериями регистра GARFIELD-AF [12]. В течение дальнейших 5 лет наблюдения фиксировалось развитие большого или клинически значимого кровотечения также в соответствии с критериями исследования GARFIELD-AF.

Исходная клиническая характеристика больных, у которых был возобновлен прием АК после первого эпизода большого (n=44) и клинически значимого кровотечения (n=51), представлена в табл. 1.

Согласно представленным данным, больные, у которых прием АК был возобновлен после большого (n=44) или клинически значимого (n=51) кровотечения, относились к категории высокого риска развития тромбо-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий, у которых был возобновлен прием пероральных антикоагулянтов после первого эпизода большого / клинически значимого кровотечения (n=95)

Показатель	Значение
Возраст, годы	70 [63,5; 74,5]
Мужчины, n (%)	51 (53,7)
Локализация первого большого или клинически значимого кровотечения, n (%)	
• желудочно-кишечное	31 (32,6)
• внутричерепное	2 (2,1)
• гематурия	18 (18,9)
• носовое	24 (25,3)
• иная	20 (21,1)
Оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	4 [3; 5]
Оценка по шкале HAS-BLED, баллы	3 [3; 4]
Ишемический инсульт / системная эмболия / ТИА в анамнезе, n (%)	25 (26,3)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	34 (35,8)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	46 (48,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	55 (58,4)
Сахарный диабет, n (%)	33 (34,7)
Хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии, n (%)	21 (22,1)
Принимаемый антикоагулянт на момент кровотечения	
варфарин, n (%)	78 (82,1)
ПОАК (апиксабан, дабигатран или ривароксабан), n (%)	17 (17,9)
Монотерапия антикоагулянтом в момент развития кровотечения, n (%)	64 (67,4)
Сочетание антикоагулянта с одним или двумя антиагрегантами в момент развития кровотечения, n (%)	31 (32,6)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25%; 75%], если не указано иное. ТИА – транзиторная ишемическая атака; ПОАК – прямой оральные антикоагулянт.

эмболических осложнений – медиана оценок по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4 балла. На момент кровотечения варфарин принимали 82,1% пациентов, и каждое третье кровотечение произошло на фоне сочетания АК с одним / двумя антиагрегантами.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0 и MedCalc 10.0. Частота неблагоприятных событий представлена в процентах и в виде числа событий на 100/пациенто-лет. Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25%; 75%]. Кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана–Мейера. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерии хи-квадрат и Манна–Уитни. Для определения прогностической значимости показателей использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Частота рецидива кровотечений после возобновления антикоагулянтной терапии в течение 5 лет наблюдения

По данным 5-летнего наблюдения, геморрагические осложнения повторились у 34 из 95 больных, что составило 16,9/100 пациенто-лет. Частота развития ишемического инсульта (ИИ) у этих же больных составила 3,3/100 пациенто-лет.

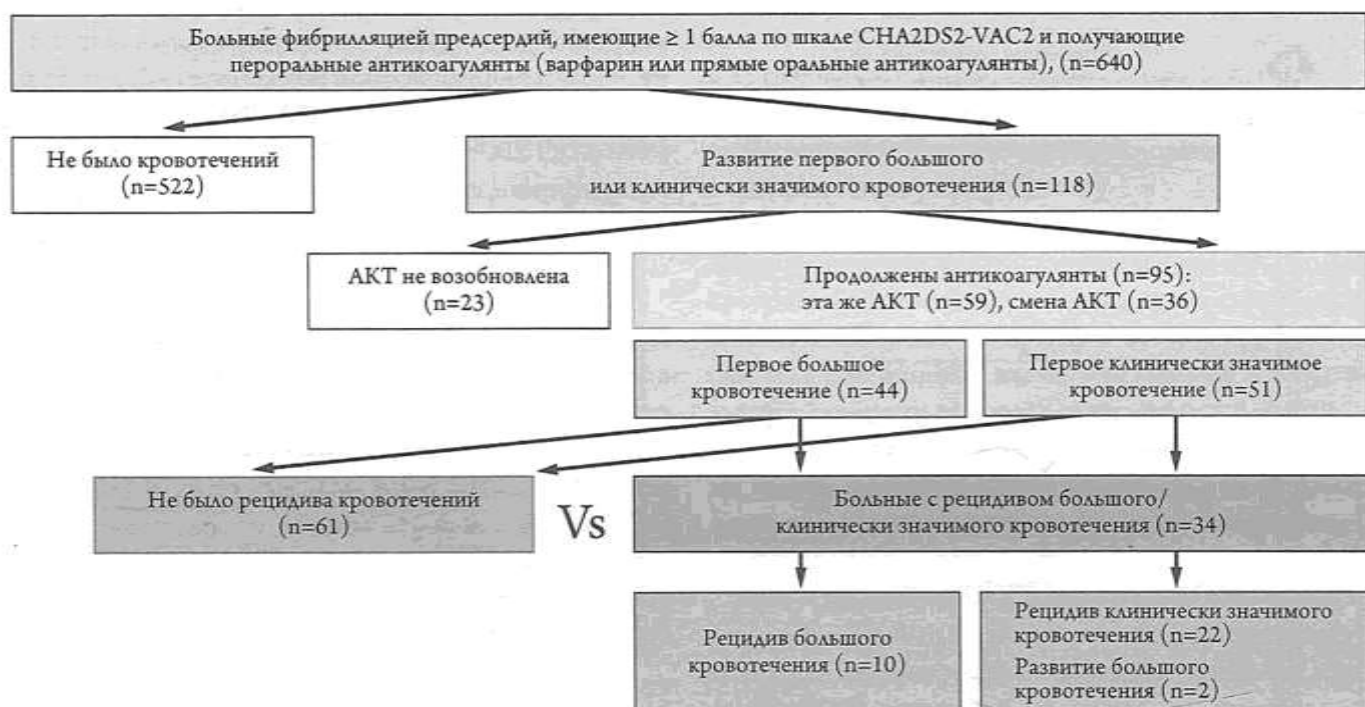
За исключением 2 больных, у которых после развития клинически значимого кровотечения вторым событием после возобновления терапии стали большие кровотечения, у всех остальных тяжесть первого и повторного события была одинаковой. Фатальным было одно большое повторное желудочно-кишечное кровотечение.

Медиана числа дней до рецидива геморрагических осложнений после возобновления терапии состави-

Рисунок 1. Доля больных, переживших период наблюдения без рецидива всех осложнений (геморрагических осложнений и ишемического инсульта (А) и отдельно больших и клинически значимых кровотечений (Б), (кривые Каплана-Мейера)



Рисунок 2. Дизайн исследования



АКТ – антикоагулянтная терапия.

ла 91 [52; 172,5] день, а при отдельной оценке рецидива большого и клинически значимого кровотечения – 64 [37,5; 523,5] дня и 127 [90; 151] дней соответственно.

С помощью построения кривых Каплана–Мейера показано, что, по данным 5-летнего наблюдения, доля больных без рецидива кровотечений составила 0,59, а доля больных без развития ИИ – 0,81 (рис. 1, А). При этом доля больных без рецидива большого кровотечения за 5 лет составила 0,72, а доля больных без рецидива клинически значимого кровотечения – 0,49 (рис. 1, Б).

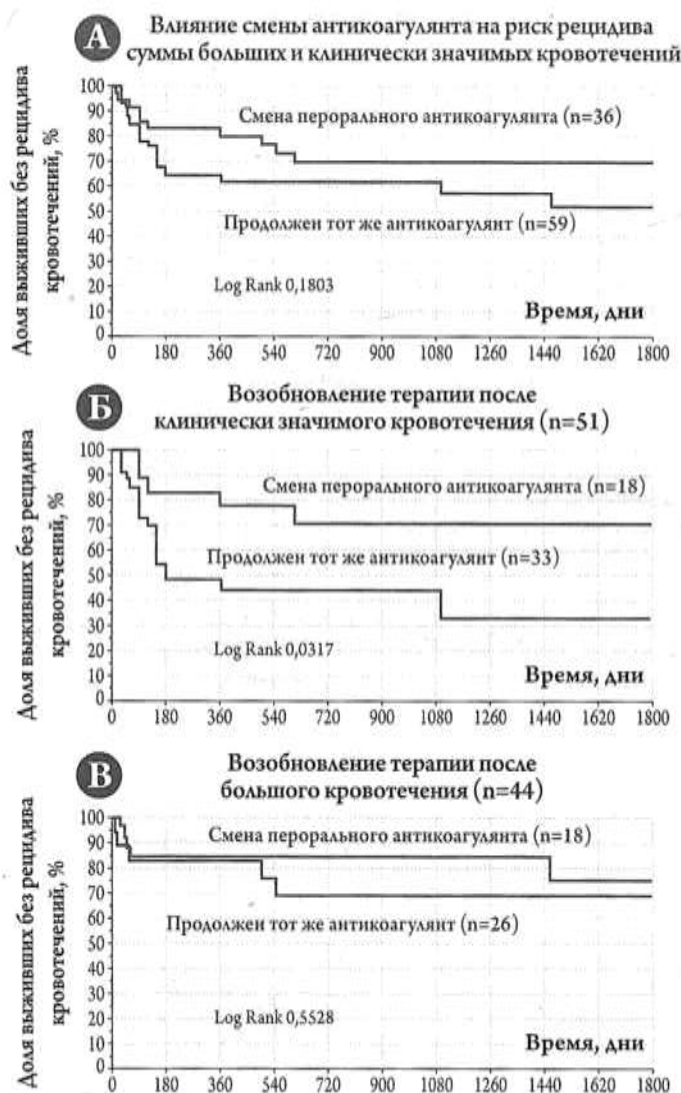
Влияние смены перорального антикоагулянта на риск рецидива кровотечения

После первого геморрагического осложнения у 59 (62,1%) из 95 пациентов был продолжен прием того же АК, смена препарата осуществлена у 36 (37,9%) пациентов: замена вар-

фарина на ПОАК (n=32), замена одного ПОАК на другой (n=2) и у 2 больных, у которых развитие большого кровотечения было связано со сменой варфарина на ПОАК, после кровотечения был возобновлен прием варфарина (рис. 2).

С помощью построения кривых Каплана–Мейера показано, что смена перорального АК не оказывала достоверного влияния на частоту рецидива кровотечений (рис. 3, А). Однако отдельная оценка показала, что смена АК достоверно снижала риск рецидива клинически значимого кровотечения: доля больных, переживших период 5-летнего наблюдения без рецидива, была достоверно больше среди больных, у которых была осуществлена смена препарата (0,71 против 0,33, $p=0,0317$). При отдельной оценке безопасности возобновления терапии после больших геморрагических осложнений смена АК не снижала риск рецидива кровотечения (рис. 3, Б, В).

Рисунок 3. Доля больных, переживших период наблюдения без развития рецидива всех геморрагических осложнений (А), клинически значимых (Б) и больших (В) кровотечений в зависимости от того, произошла или нет смена антикоагулянта (кривые Каплана–Мейера)

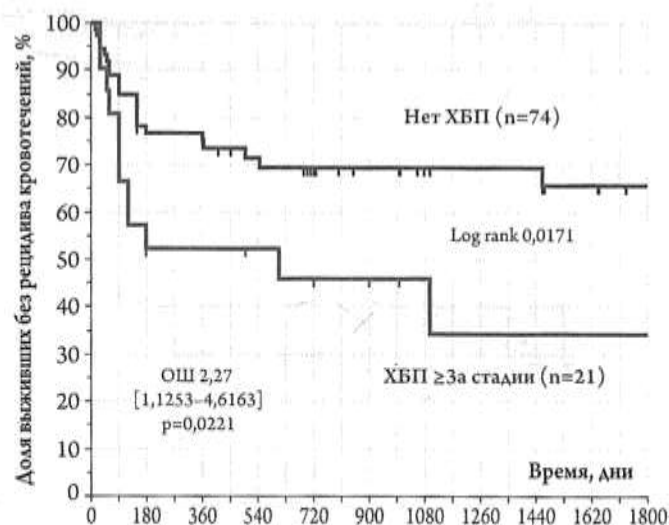


Определение клинических факторов, ассоциированных с развитием рецидива кровотечений после возобновления антикоагулянтной терапии

Сравнение показателей 34 больных с рецидивом геморрагических осложнений с группой из 61 больного, переживших период наблюдения без рецидива, показало отсутствие связи повторного кровотечения с полом, возрастом и расчетным риском развития тромбозомболических и геморрагических осложнений (табл. 2).

У больных с рецидивом кровотечений частота развития хронической болезни почек (ХБП) ≥ 3 а стадии была в 2 раза выше, чем у пациентов, переживших период наблюдения без рецидива геморрагических осложнений.

Рисунок 4. Доля больных, переживших период наблюдения без рецидива больших кровотечений, в зависимости от наличия ХБП на момент кровотечения (кривые Каплана–Мейера)



ОШ – отношение шансов; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от развития рецидива кровотечений

Показатель	Больные, у которых отмечался рецидив большого или клинически значимого кровотечения (n=34)	Больные, пережившие период наблюдения без рецидива кровотечений (n=61)	p
Мужчины, n (%)	16 (47,1)	35 (57,4)	0,3933
Возраст, годы	70 [63,5; 73]	69 [64; 75]	0,8450
Оценка по шкале CHA2S2-VASc, баллы	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,8423
Балл по шкале HAS-BLED	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,7142
Ишемический инсульт/ТИА/системная эмболия в анамнезе, n (%)	9 (26,5)	16 (25)	0,8110
ХСН, n (%)	14 (41,2)	20 (32,8)	0,6558
ИБС, n (%)	13 (38,2)	33 (51,6)	0,1370
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (76,5)	52 (85,2)	0,4025
Сахарный диабет, n (%)	12 (35,3)	21 (34,4)	1,0000
Хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии, n (%)	12 (35,3)	9 (14,8)	0,0371
Снижение когнитивных функций/деменция, n (%)	14 (41,2)	13 (21,3)	0,0571
Использование НПВП, n (%)	6 (17,6)	4 (6,6)	0,1595
Регулярное употребление алкоголя, n (%)	5 (14,7)	13 (21,3)	0,5867
Сохраняющаяся потребность в сочетании антикоагулянта и одного антиагреганта, n (%)	7 (20,6)	9 (14,8)	0,5694

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25%; 75%], если не указано иное. ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Оценка влияния ХБП на риск рецидива геморрагических осложнений у больных, продолживших принимать антикоагулянтную терапию

Построение кривых Каплана–Мейера (рис. 4, А) продемонстрировало, что доля больных, переживших период наблюдения без рецидива кровотечений, была достоверно ниже среди больных ХБП ≥ 3 а стадии (0,37 против 0,65, критерий log-rank = 0,0171).

На основании построения модели пропорциональных рисков Кокса выявлено, что единственным предиктором рецидива больших/клинически значимых кровотечений после возобновления АКТ оказалась ХБП ≥ 3 а, повышающая риск рецидива в 2,27 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,1253–4,6163; p=0,0221).

Обсуждение

В повседневной врачебной практике больные с ФП и предшествующим кровотечением представляют достаточно большую клиническую группу. Долгое время вопрос о целесообразности возобновления АКТ оставался предметом дискуссии. Однако с 2016 г. согласованный документ рабочей группы Европейского общества кардиологов указывает на клиническую пользу возобновления приема АК после большого кровотечения в случае, если риск тромбоза превышает риск кровотечений, или эти риски равны [8].

Несомненно, врачи опасаются рецидива кровотечений, частота которых, по нашим данным, состави-

ла 16,9/100 пациенто-лет. Однако во главу угла поставлена именно профилактика инсульта. Проведенный нами ранее анализ наблюдения в течение 1 года за больными, пережившими большое кровотечение [13], показал, что среди не возобновивших прием АК 15,8% пациентов перенесли ИИ, тогда как среди возобновивших частота развития ИИ составила 2,2%. Анализ настоящего фрагмента исследования показал, что частота развития ИИ в течение 5 лет наблюдения у больных, возобновивших прием АК, составила 3,3/100 пациенто-лет. Эти данные согласуются с результатами работы А. А. Соколовой и соавт. [14], также продемонстрировавшей низкую частоту развития тромботических осложнений у больных, возобновивших прием АКТ.

В нашем исследовании только клинически значимые кровотечения уменьшались после смены АК, большие кровотечения были сопоставимы у больных, продолживших применять тот же препарат и сменивших АК. Несмотря на небольшое число собственных наблюдений, данный результат отражает современную позицию экспертного сообщества, выраженную в том, что основными задачами врача являются обеспечение максимальной коррекции модифицируемых ФР и тщательный контроль за больными с высоким риском рецидива.

Все «традиционные» шкалы оценки риска содержат «анамнез крупного кровотечения» в качестве параметра оценки, и поэтому их диагностическая ценность в отношении риска повторного кровотечения априори не может быть высокой [1, 2, 15–19].

Центральная иллюстрация

Больные фибрилляцией предсердий высокого тромбоэмболического риска ($n=95$), продолжившие прием антикоагулянтов после первого эпизода большого/клинически значимого кровотечения: принимали ту же антикоагулянтную терапию ($n=59$) или сменили антикоагулянт ($n=36$)

Пятилетнее наблюдение

Частота рецидива больших/клинически значимых кровотечений = 16,9/100 пациенто-лет

Возобновление терапии после клинически значимого кровотечения ($n=51$)



Медиана возобновления терапии после кровотечения 127 дней

Возобновление терапии после большого кровотечения ($n=44$)



Медиана возобновления терапии после кровотечения 64 дня

Хроническая болезнь почек $\geq 3a$ – предиктор рецидива больших/клинически значимых кровотечений после возобновления антикоагулянтной терапии
ОШ 2,27 [95% ДИ 1,1253–4,6163]; $p=0,0221$

Среди немодифицируемых ФР развития кровотечений наибольшим вкладом обладают пожилой возраст и ХБП [1, 2, 15–19]. В нашем исследовании возраст не проявил связь с риском повторных кровотечений, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки.

Единственным предиктором повторных кровотечений, в том числе у больных, которым была проведена смена АК, в нашем исследовании оказалась ХБП. Патология почек распространена у больных с ФП. Известно, что ХБП повышает риск развития тромбоэмболических, геморрагических осложнений и смерти [19, 20]. Недавний мета-анализ, включавший около 78 тыс. пациентов с ХБП, показал лучший профиль эффективности и безопасности ПОАК по сравнению с антагонистами витамина К [21]. Тем не менее на практике выбор ПОАК не может становиться единственным гарантом безопасности. В крупном японском регистре SAKURA показано, что клиренс креатинина <50 мл/мин повышал риск развития больших кровотечений в 1,83 раза, сохраняя

свою значимость при отдельной оценке и для варфарина, и для ПОАК [22]. Более того, функция почек представляет собой динамический показатель, что обуславливает необходимость ее регулярной переоценки у всех больных, получающих ПОАК, поскольку все эти препараты в той или иной степени выводятся почками.

Несомненно перспективным для стратификации риска у больных является изучение биомаркеров. Анализ в подгруппах исследований ARISTOTLE и RE-LY подтвердил значимость уже известных GDF-15 и высокочувствительного тропинина и выявил 7 новых биомаркеров, ассоциированных с риском крупных кровотечений [23]. Основными текущими ограничениями внедрения биомаркеров являются немногочисленность данных об их чувствительности и специфичности, дополнительные трудности в расчете и отсутствие доступности для их измерения в клинической практике. Тем не менее изучение их является перспективной задачей и в первую очередь потому, что клинические ФР развития кровотечений

и инсульта хорошо известны, взаимосвязаны между собой, и поэтому не могут помочь в дополнительной стратификации риска у больного, перенесшего кровотечение.

Таким образом, развитие серьезного кровотечения – это всегда необходимость переоценки выбора, дозы АК и ФР, связанных с пациентами. Практически важным решением является разработка на междисциплинарной основе единого доступного протокола ведения больных, получающих АКТ и имеющих высокий риск кровотечений, что позволит снизить риск неблагоприятных исходов.

Ограничения исследования

Основное ограничение – немногочисленность выборки больных одноцентрового проспективного регистра, за которыми осуществляется тщательное наблюдение.

Выводы

1. По данным 5-летнего наблюдения, частота рецидива больших/клинически значимых кровотечений составила 16,9/100 пациенто-лет.
2. В большинстве случаев тяжесть и локализация первого и повторного геморрагического осложнения совпада-

ли. Фатальным было одно большое повторное желудочно-кишечное кровотечение.

3. Медиана числа дней после возобновления антикоагулянтной терапии до рецидива большого кровотечения составила 64 [37,5; 523,5] дня, клинически значимых кровотечений – 127 [90; 151] дней.
4. Смена антикоагулянта достоверно снижала риск рецидива клинически значимых кровотечений, но не влияла на риск рецидива больших кровотечений.
5. На основании построения модели пропорциональных рисков Кокса единственным предиктором рецидива больших/клинически значимых кровотечений после возобновления антикоагулянтной терапии оказалась хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии, повышавшая риск рецидива в 2,27 раза (95% ДИ 1,1253–4,6163; $p=0,0221$).

О финансировании статьи авторами не заявлено.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 09.10.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2021;42(5):507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa798
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., Голыцын 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. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 2014;383(9921):955–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
4. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. European Heart Journal. 2017;38(12):907–15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw496
5. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt D, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. Thrombosis and Haemostasis. 2015;114(10):819–25. DOI: 10.1160/TH15-01-0063
6. Tapaskar N, Ham SA, Micic D, Sengupta N. Restarting Warfarin vs Direct Oral Anticoagulants After Major Gastrointestinal Bleeding and Associated Outcomes in Atrial Fibrillation: A Cohort Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022;20(2):381–389.e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.11.029
7. Little D, Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Witt DM, Monreal M, Crowther MA et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. Thrombosis Research. 2019;175:102–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.01.020
8. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, ten Berg J, Grove EL et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. European Heart Journal. 2016;38(19):1455–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw454
9. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS et al. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. The American Journal of Cardiology. 2017;120(9):1549–56. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.051
10. Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Krivosheeva E.N. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). Atherothrombosis. 2017;1:145–62. [Russian: Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). Атеротромбоз. 2017;1:145–62]. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-1-145-162
11. Mironova (Staroverova) A.I., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A. Resumption of anticoagulant therapy after major bleeding and recurrence of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation with a high risk of stroke and thromboembolism (based on the results of 20 years of observation). Therapeutic Archive. 2020;92(9):15–23. [Russian: Миронова (Староверова) А.И., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Землянская О.А. Возобновление терапии антикоагулянтами после крупного кровотечения и рецидивы геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта и тромбозом (по результатам 20-летнего наблюдения). Терапевтический Архив. 2020;92(9):15–23]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000655
12. Kakkak AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagu-

- lant Registry in the FIELD (GARFIELD). *American Heart Journal*. 2012;163(1):13-19.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
13. Kropacheva E.S., Zemlyanskaya O.A., Krivosheeva E.N., Panchenko E.P. Resumption of anticoagulant therapy and the risk of prognostic events in patients with atrial fibrillation after major bleeding (according to the Register of Long-term Antithrombotic therapy REGATTA-2). *Therapeutic Archive*. 2022;94(12):in print. [Russian: Кропачева Е.С., Землянская О.А., Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П. Возобновление антикоагулянтной терапии и риск развития прогноз-определяющих событий у больных фибрилляцией предсердий, перенесших большое кровотечение (по данным РЕГИстра длительной Антитромботической Терапии РЕГАТА-2) Терапевтический Архив 2022;94(12):в печати.]
 14. Sokolova A.A., Zhilenko A.V., Tsarev I.L., Napalkov D.A., Sulimov V.A. Practical concerns of anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation: a university clinics registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(9):32-7. [Russian: Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники. Российский кардиологический журнал. 2015;20(9):32-7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-9-32-37
 15. Lip GYH, Skjeth F, Nielsen PB, Kjeldgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(5):574.e13-574.e27. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.11.046
 16. Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Korobkova V.V., Novikova E.S., Guskova E.V., Yarovaia E.B. et al. Risk factors and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease: data from the observational registry of long-term antithrombotic therapy REGATTA-1. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):51-60. [Russian: Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б. и др. Факторы риска и исходы желудочно-кишечных кровотечений у больных стабильной ишемической болезнью сердца: данные наблюдательного регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):51-60]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4465
 17. Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Erlikh A.D., Kosmacheva E.D., Chichkova M.A., Khasanov N.R. et al. Using the ORACLE Risk Score to Assess Hemorrhagic Risk in Patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):11-5. [Russian: Бражник В.А., Минушкина Л.О., Эралих А.Д., Космачева Е.Д., Чичкова М.А., Хасанов Н.Р. и др. Использование шкалы ОРАКУЛ для оценки геморрагического риска у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):11-5]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-01-01
 18. Brazhnik V.A., Minushkina L.O., Guliev R.R., Averkova A.O., Rogozhina A.A., Koroleva O.S. et al. Bleeding risk factors in patients with acute coronary syndrome: data from observational studies ORACUL II. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):7-16. [Russian: Бражник В.А., Минушкина Л.О., Гулиев Р.Р., Аверкова А.О., Рогожина А.А., Королева О.С. и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II. Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):7-16]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-7-16
 19. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI: 10.1093/europace/euab065
 20. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *American Heart Journal*. 2010;159(6):1102-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
 21. Chen H-Y, Ou S-H, Huang C-W, Lee P-T, Chou K-J, Lin P-C et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Drug Investigation*. 2021;41(4):341-51. DOI: 10.1007/s40261-021-01016-7
 22. Yuzawa Y, Kusunuma K, Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E et al. Relationship between the Renal Function and Adverse Clinical Events in Patients with Atrial Fibrillation: A Japanese Multicenter Registry Substudy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):167. DOI: 10.3390/jcm9010167
 23. Siegbahn A, Lindbäck J, Hijazi Z, Åberg M, Alexander JH, Eikelboom JW et al. Multiplex protein screening of biomarkers associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(11):2726-37. DOI: 10.1111/jth.15498

Погосова Н. В., Ежов М. В., Барина И. В., Аушева А. К.,
Кучиев Д. Т., Попова А. Б., Арутюнов А. А., Бойцов С. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

СВЯЗЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ ПРИ COVID-19

Цель	Оценить связь госпитальной летальности пациентов с COVID-19 с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в анамнезе по данным российского регистра пациентов с COVID-19.
Материал и методы	В исследование включены 758 пациентов с COVID-19 (403 мужчины, 355 женщин) в возрасте от 18 до 95 лет (медиана 61 год), последовательно госпитализированных в ковидный госпиталь ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России в апреле – июне 2020 г. Оценка предикторов смерти в стационаре проводилась с помощью одно- и многофакторного регрессионного анализа с использованием программы SPSS Statistics version 23.0.
Результаты	В период пребывания в стационаре 59 (7,8%) пациентов с COVID-19 умерли, 677 (89,3%) были выписаны, 22 (2,9%) переведены в другие стационары. Однофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение возраста на каждую декаду ассоциируется с 92% увеличением риска смерти (относительный риск – ОР 1,92; 95% доверительный интервал – ДИ 1,58–2,34; $p < 0,001$), при этом с увеличением числа ССЗ риск смерти возрастает на 71% (ОР 1,71; 95% ДИ 1,42–2,07; $p < 0,001$). Наличие одного ССЗ или более, а также отдельных нозологий (фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе), а также сахарный диабет, ассоциированы с более высоким риском летальных исходов за период пребывания в стационаре по поводу COVID-19. Наличие любого ССЗ повышало риск смерти в стационаре в 3,2 раза, однако при внесении в модель поправки на возраст и пол эта ассоциация утрачивала силу, и только наличие ХСН было ассоциировано с 3-кратным повышением риска смерти (ОР 3,16; 95% ДИ 1,64–6,09; $p = 0,001$). Еще одним независимым предиктором смерти был возраст (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03–1,08; $p < 0,001$).
Заключение	Наличие в анамнезе ССЗ, их число и степень тяжести ассоциированы с более высоким риском смерти пациентов за период пребывания в стационаре по причине COVID-19, а независимыми предикторами смерти в стационаре являются возраст 80 лет и старше и ХСН.
Ключевые слова	COVID-19; сердечно-сосудистые заболевания; смерть; госпитальная летальность
Для цитирования	Pogosova N.V., Ezhov M.V., Barinova I.V., Ausheva A.K., Kuchiev D.T., Popova A.B. et al. Association of cardiovascular disease with hospital mortality in COVID-19 patients. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):63–71. [Russian: Погосова Н.В., Ежов М.В., Барина И.В., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Попова А.Б. и др. Связь сердечно-сосудистых заболеваний с госпитальной летальностью при COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):63–71].
Автор для переписки	Барина Ирина Владимировна. E-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Введение

Пандемия COVID-19 (COronaVirus Disease-2019) поразила более 420 млн человек и стала причиной более 6 млн летальных случаев [1]. Во время первой волны пандемии в центре внимания как врачей, так и исследователей были главным образом подходы к этиотропному, патогенетическому лечению поражения легочной ткани и к коррекции функций дыхательной системы в условиях острого респираторного дистресс-синдрома. В последующем все чаще стала обсуждаться связь вирусной инфекции с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их патофизиологическими механизмами, в частности, дисфункцией эндотелия [2], увеличением активности тром-

боцитов и высоким риском тромбообразования [3]. Высокая коморбидность COVID-19 с ССЗ и большая уязвимость пациентов с ССЗ в отношении тяжелого течения и смерти от COVID-19 была установлена в ряде обсервационных исследований, проведенных в разных странах мира [4–7]. Результаты, полученные в разных популяциях, демонстрируют гетерогенность, возможно, обусловленную среди прочих причин особенностями оказания медицинской помощи и социально-экономическими факторами. Научный поиск в данном направлении представляет существенный интерес, поскольку позволяет максимально широко изучить факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами COVID-19.

Цель

Оценка связи смерти в стационаре пациентов с COVID-19 с наличием ССЗ в анамнезе по данным российского регистра пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В исследование были включены 758 пациентов (403 мужчины, 355 женщин, возраст составлял от 18 до 95 лет, медиана 61 год), последовательно госпитализированных в ковидный госпиталь ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России в связи с COVID-19 в апреле–июне 2020 г. Почти 40% госпитализированных были старше 65 лет (табл. 1). В возрастных группах 20–29, 30–39 и 40–49 лет преобладали мужчины ($p=0,043$, $p=0,045$ и $p=0,019$ соответственно), а в группе 80–89-летних оказалось больше женщин ($p=0,010$; рис. 1).

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы SPSS Statistics version 23.0 («SPSS Inc.», США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%; 75%]). Качественные порядковые переменные также представлены в виде Me [25%; 75%]; качественные номинальные – в виде частот. Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна–Уитни, хи-квадрат Пирсона и двусторонний точный критерий Фишера. Взаимосвязи между переменными анализировали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) или модели пропорциональных рисков Кокса с вычислением отношения рисков (ОР) и 95% ДИ. С целью уточнения значимости ССЗ в качестве независимых предикторов смерти в стационаре проводили многофакторный регрессионный анализ (модель пропорциональных

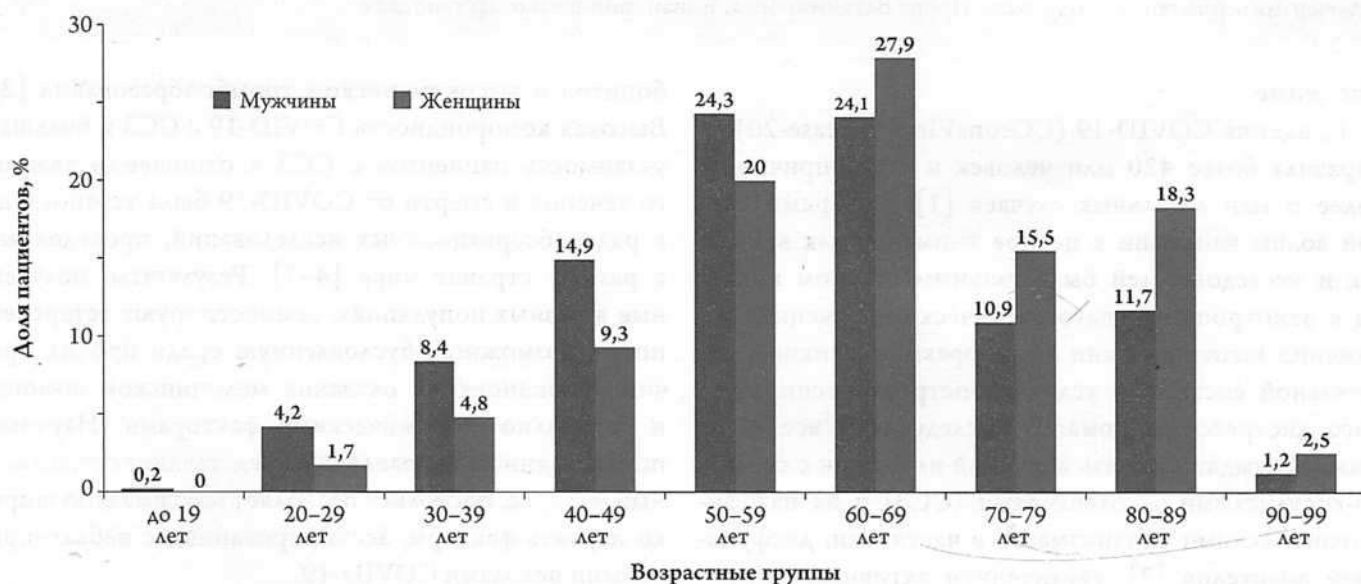
рисков Кокса). В анализ вошли возраст (как протяженная переменная); пол; ССЗ: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца – ИБС (стенокардия напряжения, инфаркт миокарда – ИМ, реваскуляризация миокарда), фибрилляция предсердий (ФП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), атеросклероз периферических артерий, нарушения мозгового кровообра-

Таблица 1. Характеристики пациентов, госпитализированных с COVID-19 ($n=758$)

Показатель	Число пациентов	Значение
Мужской пол, n (%)	758	403 (53,2)
Возраст, годы, Me [25%; 75%]	758	61 [51; 72]
Возрастная группа, n (%):	758	
• <39 лет		75 (9,9)
• 40–64 года		388 (51,2)
• ≥ 65 лет		295 (38,9)
Социально-трудовой статус, n (%)		
• Работающий	544	299 (55)
• Неработающий	544	244 (44,9)
• Учащийся	544	1 (0,2)
• Пенсионер	750	364 (48,5)
Курение в настоящее время, n (%)	655	68 (10,4)
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$, Me [25%; 75%]	710	28,4 [25,3; 33,1]
Градация по ИМТ, n (%):	710	
• дефицит (ИМТ $<18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$)		7 (1)
• норма (ИМТ $18,5\text{--}25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$)		151 (21,3)
• избыток (ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$)		268 (37,7)
• ожирение (ИМТ $\geq 30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$)		284 (40)
Степень ожирения, n (%):	284	
• I (ИМТ $30\text{--}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$)		164 (57,7)
• II (ИМТ $35\text{--}39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$)		88 (31)
• III (ИМТ $\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$)		32 (11,3)

ИМТ – индекс массы тела.

Рисунок 1. Распределение госпитализированных пациентов с COVID-19 по возрасту и полу ($n=758$)



щения (НМК) в анамнезе; а также сахарный диабет (СД). При этом использовали метод прямого пошагового включения переменных; пропущенные значения построчно удаляли. Выполняли анализ выживаемости Каплана–Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовали логранговый критерий. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты

Длительность пребывания в стационаре пациентов с COVID-19 варьировала от нескольких часов до 46 дней, медиана 15 [2; 19] дней. Характеристики пациентов, госпитализированных с COVID-19, представлены в таблице 1.

Медиана индекса массы тела (ИМТ) соответствовала избыточной массе тела, а доля лиц с избыточной массой тела и ожирением среди госпитализированных с COVID-19 составляла почти 80%. Среди пациентов с ожирением преобладали лица с ожирением I степени.

За период пребывания в стационаре 59 (7,8%) пациентов с COVID-19 умерли, 677 (89,3%) были выписаны, 22 (2,9%) – переведены в другие стационары в связи с сопутствующей патологией. Продолжительность пребывания в стационаре у умерших пациентов была значительно короче, чем у выживших, выписанных и переведенных в другие стационары: 10 [7; 15] дней против 15 [12; 19] дней ($p < 0,001$).

Информация о наличии или отсутствии в анамнезе ССЗ была доступна у 745 (98,3%) из 758 госпитализированных. ССЗ в анамнезе имелись у 564 (75,7%) пациентов, при этом в структуре ССЗ лидировала АГ (табл. 2).

С увеличением возраста отмечено увеличение как частоты выявления ССЗ ($p < 0,001$), так и летальных исходов ($p < 0,001$; рис. 2). Однофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия) пока-

Таблица 2. Частота и структура ССЗ у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (n=758)

Показатель	Значение, n (%)
Артериальная гипертензия	521 (68,7)
• I степень	127 (24,4)
• II степень	191 (36,6)
• III степень	190 (36,5)
Ишемическая болезнь сердца	131 (17,3)
• Стенокардия напряжения	63 (8,3)
• Инфаркт миокарда в анамнезе	89 (11,7)
• Реваскуляризация миокарда в анамнезе	57 (7,5)
Фибрилляция предсердий	136 (17,9)
• Пароксизмальная форма ФП	93 (68,4)
• Постоянная форма ФП	43 (31,6)
Хроническая сердечная недостаточность	86 (11,3)
Функциональный класс ХСН (по NYHA)	75 (9,9)
• I	10 (13,3)
• II	40 (53,3)
• III	22 (29,3)
• IV	3 (4)
Атеросклероз периферических артерий	46 (6,1)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	56 (7,4)
• Тип НМК в анамнезе	
• Ишемический инсульт	49 (87,5)
• Транзиторная ишемическая атака	7 (12,5)
Сахарный диабет	100 (13,2)
• Сахарный диабет 1-го типа	2 (2)
• Сахарный диабет 2-го типа	98 (98)

НМК – нарушение мозгового кровообращения.

зал, что увеличение возраста на каждую декаду повышает шанс наличия ССЗ в 2,2 раза (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,93–2,58; $p < 0,001$), а также ассоциируется с 92% повышением риска смерти в стационаре (ОР 1,92; 95% ДИ 1,58–

Рисунок 2. Доля пациентов с ССЗ и летальность в зависимости от возраста у пациентов, госпитализированных с COVID-19 (n=758)

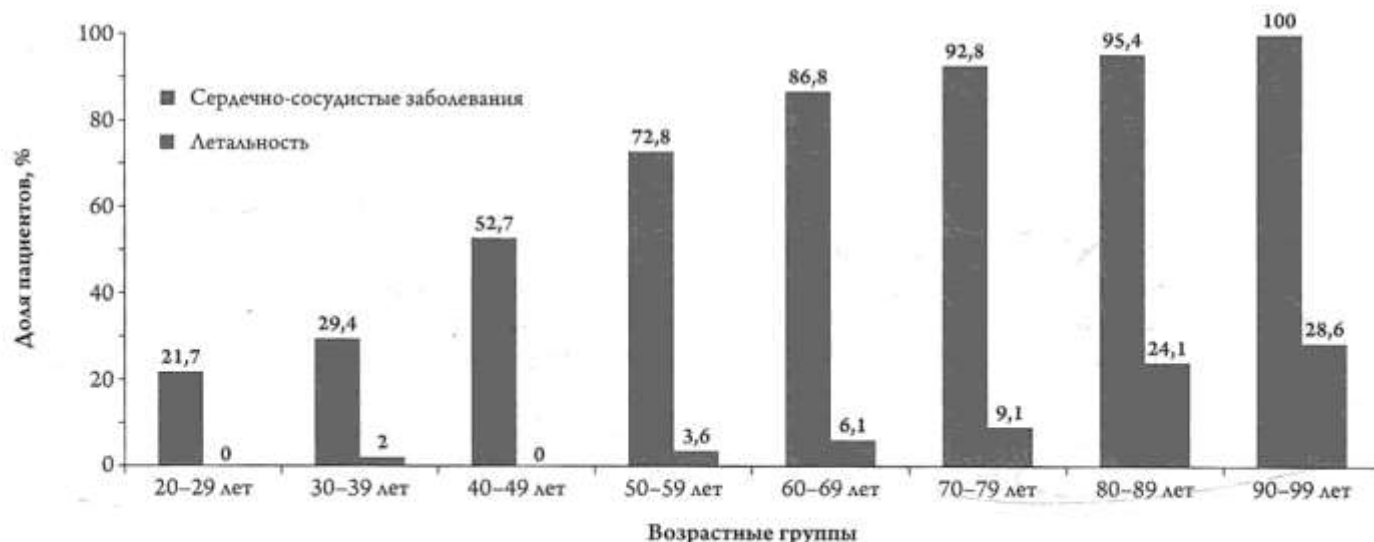
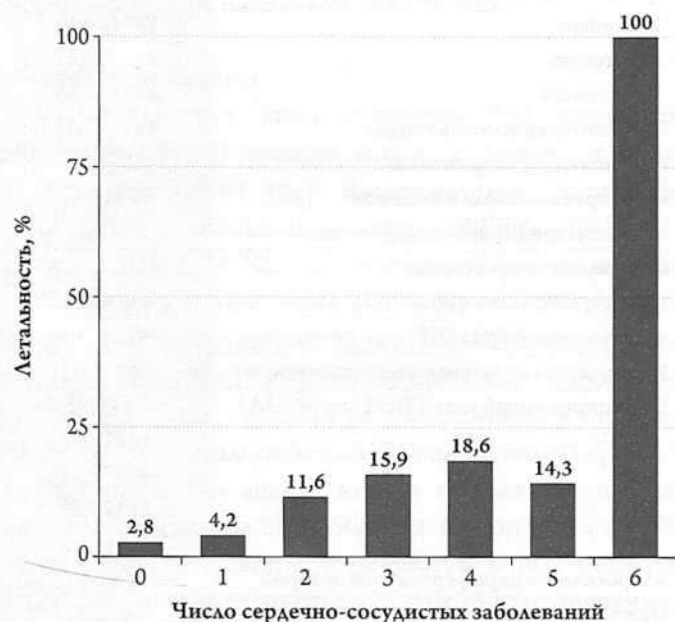


Рисунок 3. Частота смертельных исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия и числа ССЗ (n=745)



Центральная иллюстрация:

Накопленный риск летальных исходов за период пребывания в стационаре у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ (анализ выживаемости Каплана–Мейера; n=745)

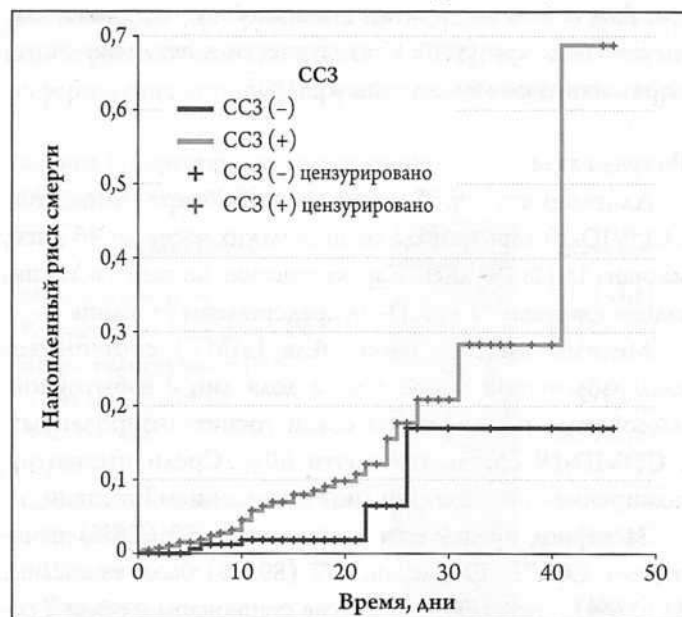


Таблица 3. Демографические характеристики и ССЗ в анамнезе, ассоциированные со смертельными исходами у госпитализированных пациентов с COVID-19 (n=758)

Показатель	Число пациентов	Умершие (n=59)	Выжившие (n=699)	p
Возраст, годы, Ме [25%; 75%]	758	80 [64; 84]	60 [50; 70]	<0,001
Мужской пол, n (%)	758	34 (57,6)	369 (52,8)	0,475
Любое ССЗ, n (%)	745	48 (90,6)	516 (74,6)	0,009
АГ, n (%)	740	40 (76,9)	481 (69,9)	0,286
ФП, n (%)	748	25 (44,6)	111 (16)	<0,001
ХСН, n (%)	720	19 (42,2)	67 (9,9)	<0,001
ИБС, n (%)	747	18 (33,3)	113 (16,3)	0,002
Стенокардия напряжения, n (%)	742	7 (14)	56 (8,1)	0,182
ИМ в анамнезе, n (%)	747	14 (25,5)	75 (10,8)	0,001
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	750	6 (10,7)	51 (7,3)	0,426
Периферический атеросклероз, n (%)	721	5 (11,4)	41 (6,1)	0,191
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	750	9 (16,7)	47 (6,8)	0,014
Сахарный диабет, n (%)	750	14 (25)	86 (12,4)	0,008

2,34; $p < 0,001$) по данным однофакторного регрессионного анализа (модель пропорциональных рисков Кокса).

Число ССЗ у одного пациента варьировало от 1 до 6, медиана составила 1 [1; 2], и у умерших число ССЗ оказалось статистически значимо выше, чем у выживших – 2 [1; 3] против 1 [0; 2] ($p < 0,001$). С увеличением числа ССЗ отмечено повышение частоты смертельных исходов ($p < 0,001$; рис.3). Однофакторный регрессионный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса) показал, что с увеличением числа ССЗ риск смерти возрастает на 71% (ОР 1,71; 95% ДИ 1,42–2,07; $p < 0,001$).

Сравнительный анализ продемонстрировал, что умершие пациенты были в среднем на 20 лет старше выживших и не различались по гендерной принадлежности

(табл.3). У умерших пациентов в анамнезе чаще отмечались ССЗ как в целом, так и по отдельным нозологиям: ФП, ХСН, ИБС (в целом и ИМ в анамнезе, в частности), НМК. У умерших пациентов также чаще отмечался СД.

Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру показал, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 наличие ССЗ в целом (Центральная иллюстрация), а также отдельных нозологий (ФП, ХСН, ИБС, стенокардия напряжения, ИМ, НМК в анамнезе, СД) ассоциировалось с более высоким риском летального исхода в стационаре (табл.4).

Однофакторный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса) показал, что наличие любого ССЗ повышало риск смерти за период пребывания в стационаре в 3,2 раза, однако при внесении в модель поправки на воз-

Таблица 4. Анализ выживаемости госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия в анамнезе ССЗ и СД (метод Каплана–Мейера; n=758)

Показатель	Число пациентов	Выживаемость, %		Время дожития, дни*		Хи-квадрат	p
		ССЗ (+)	ССЗ (–)	ССЗ (+)	ССЗ (–)		
Любое ССЗ	745	91,5	97,2	38,6 (35,6–41,5)	42,4 (38,3–46,4)	6,7	0,010
ФП	748	81,6	94,9	32,8 (29,6–36,0)	41,3 (38,8–43,7)	23,3	<0,001
ИБС	747	86,3	94,2	33,6 (30,5–36,7)	40,4 (37,9–43,0)	13,5	<0,001
Стенокардия напряжения	742	88,9	93,7	23,7 (21,4–26,0)	40,5 (38,2–42,8)	4,9	0,027
ИМ в анамнезе	747	84,3	93,8	33,1 (29,6–36,6)	40,2 (37,7–42,8)	11,2	0,001
ХСН	720	77,9	95,6	30,6 (26,6–34,7)	41,6 (39,4–43,9)	41,1	<0,001
НМК в анамнезе	750	83,9	93,5	37,3 (32,4–42,2)	39,8 (37,2–42,3)	6,0	0,014
Сахарный диабет	750	86,0	93,5	37,1 (32,4–41,8)	40,4 (38,0–42,8)	4,1	0,044

* – данные представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала; НМК – нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 5. Демографические характеристики и ССЗ, ассоциированные со смертельными исходами за период госпитализации, у пациентов с COVID-19 (модель пропорциональных рисков Кокса; n=758)

Показатель	Число пациентов	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст ≥80 лет	758	5,56	3,32–9,34	<0,001	5,97	3,53–10,10	<0,001
Мужской пол	758	1,13	0,67–1,89	0,649	1,63	0,96–2,74	0,070
Любое ССЗ	745	3,17	1,26–7,99	0,014	1,14	0,43–2,98	0,793
ФП	748	3,42	2,01–5,81	<0,001	1,60	0,92–2,79	0,096
ИБС	747	2,78	1,57–4,91	<0,001	1,45	0,81–2,62	0,214
Стенокардия напряжения	742	2,40	1,08–5,38	0,033	1,43	0,64–3,23	0,385
Инфаркт миокарда в анамнезе	747	2,71	1,47–4,98	0,001	1,50	0,80–2,83	0,209
ХСН	720	5,58	3,08–10,09	<0,001	2,99	1,61–5,56	0,001
Инсульт/ТИА в анамнезе	750	2,39	1,16–4,91	0,018	1,63	0,79–3,35	0,187
Сахарный диабет	750	1,86	1,01–3,43	0,048	1,55	0,83–2,89	0,165

Зависимая переменная: смерть. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

раст и пол эта ассоциация утрачивала силу (табл. 5). Наличие отдельных ССЗ и СД также ассоциировалось с увеличением риска смерти в 1,9–5,6 раза. При внесении в модель поправки на возраст и пол только наличие ХСН по-прежнему было ассоциировано с 3-кратным повышением риска смерти, для остальных ССЗ и СД эта взаимосвязь утрачивала статистическую значимость.

Как следует из таблицы 5, после коррекции по возрасту и полу из всех ССЗ только ХСН сохраняла свое значение в качестве независимого предиктора смерти в стационаре у пациентов с COVID-19. По результатам многофакторного анализа (модель пропорциональных рисков Кокса) были идентифицированы 2 независимых предиктора смерти за период пребывания в стационаре: возраст (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03–1,08; $p<0,001$) и ХСН (ОР 3,16; 95% ДИ 1,64–6,09; $p=0,001$). Установлено, что увеличение возраста на каждый год ассоциируется с увеличением риска смерти на 5%, а наличие ХСН – с увеличением риска смерти в 3 раза.

Исследование показало, что у пациентов с COVID-19 риск смерти за период пребывания в стационаре зависит не только от наличия ССЗ, но и от их числа и степени тяжести. Так, анализ выживаемости Каплана–Мейера про-

демонстрировал, что с увеличением числа ССЗ выживаемость пациентов существенно снижалась (табл. 6).

Для оценки влияния степени тяжести отдельных ССЗ на риск смерти в период пребывания в стационаре использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Отсутствие заболевания рассматривали в качестве референсной категории с ОР=1,0, с которой сравнивали остальные показатели, характеризующие тяжесть ССЗ. Результаты показали, что с увеличением тяжести ССЗ риск смерти прогрессивно возрастает (табл. 7). Например, по сравнению с отсутствием ФП наличие пароксизмальной формы ФП ассоциируется с повышением риска смерти в 2,9 раза, а постоянной формы ФП – в 4,6 раза.

Обращает внимание, что медиана возраста умерших пациентов была 80 лет, а частота смертельных исходов у пациентов старше 80 лет существенно возрастала (рис. 2) и составила 24,6% против 4,4% у лиц моложе 80 лет ($p<0,001$). При этом, по данным однофакторного регрессионного анализа, возраст ≥80 лет ассоциировался с увеличением риска смерти в 5,6 раза (табл. 5). Поскольку ССЗ являются возраст-ассоциированными, их распространенность среди пациентов старше 80 лет также была закономерно выше, чем у лиц моложе 80 лет – 95,9% против 71,7% ($p<0,001$).

Таблица 6. Выживаемость пациентов с COVID-19 за период пребывания в стационаре в зависимости от наличия и числа ССЗ (анализ выживаемости Каплана–Мейера; n=745)

Число ССЗ	Число пациентов	Выживаемость, %	Время дожития, дни*	Хи-квадрат	P
0	181	97,2	42,4 (38,3–46,4)	65,2	<0,001
1	332	95,8	41,5 (37,6–45,4)		
2	112	88,4	37,0 (33,0–41,1)		
3	69	84,1	28,2 (25,6–30,8)		
4	43	81,4	30,9 (25,2–36,6)		
5	7	85,7	18,2 (14,9–21,4)		
6	1	0	9,0 (9,0–9,0)		

* – данные представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала.

Таблица 7. Влияние тяжести отдельных ССЗ на риск смерти за период пребывания в стационаре у пациентов с COVID-19 (модель пропорциональных рисков Кокса; n=758)

Показатель	Число пациентов	ОР	95% ДИ	P
Фибрилляция предсердий				
Нет ФП	612	1,00*	—	—
Пароксизмальная форма	93	2,88	1,56–5,31	0,001
Постоянная форма	43	4,60	2,18–9,70	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность				
Нет ХСН	634	1,00*	—	—
I ФК (НУНА)	10	2,15	0,29–15,96	0,456
II ФК (НУНА)	40	3,72	1,53–9,06	0,004
III ФК (НУНА)	22	5,75	2,20–15,08	<0,001
IV ФК (НУНА)	3	30,84	7,07–134,57	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе				
Нет ИМ	658	1,00*	—	—
1 ИМ	83	2,16	1,11–4,21	0,023
2 ИМ и более	6	16,92	5,15–55,65	<0,001
Ишемическая болезнь сердца				
Нет ИБС	616	1,00*	—	—
Стенокардия напряжения	26	3,08	0,94–10,11	0,064
ИМ в анамнезе	36	2,56	1,08–6,10	0,033
ИМ в сочетании с реваскуляризацией миокарда в анамнезе	25	3,10	1,10–8,71	0,032
Стенокардия напряжения в сочетании с ИМ в анамнезе	12	6,16	1,88–20,14	0,003

* – референсная категория. Зависимая переменная: смерть.
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал;

В связи с этим для уточнения прогностической значимости ССЗ и возраста в качестве предикторов смерти в стационаре при COVID-19 был дополнительно выполнен анализ в подгруппе пациентов моложе 80 лет. Однофакторный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия) подтвердил, что увеличение возраста на каждую декаду ассоциируется с повышением шансов наличия ССЗ в 2,3 раза (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,94–2,69; $p < 0,001$). Однофакторный регрессионный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса) также показал, что увеличение возраста на каж-

дую декаду ассоциируется с повышением риска смерти на 85% (ОР 1,85; 95% ДИ 1,27–2,71; $p = 0,001$). По результатам многофакторного анализа, независимыми предикторами смерти в стационаре у пациентов с COVID-19 моложе 80 лет являются возраст (ОР 1,06; 95% ДИ 1,01–1,11; $p = 0,017$) и ХСН (ОР 4,34; 95% ДИ 1,70–11,08; $p = 0,002$), увеличение возраста на каждый год ассоциируется с увеличением риска смерти на 6%, а наличие ХСН повышает риск смерти в 4,3 раза. Результаты анализа у пациентов с COVID-19 моложе 80 лет в целом совпадают с данными, полученными для общей выборки.

Обсуждение

Наше исследование пополнило стремительно растущий объем информации относительно предикторов смерти при COVID-19, показав наличие ассоциаций между ССЗ и летальностью по данным госпитального регистра. По результатам однофакторного регрессионного анализа, как ССЗ в целом, так и отдельные нозологии (ИБС, ФП, ХСН, НМК, периферический атеросклероз) ассоциированы с летальными исходами в стационаре, однако, по данным многофакторного регрессионного анализа, независимыми предикторами смерти в стационаре при COVID-19 оказались только возраст и ХСН.

Несомненный интерес представляет сопоставление наших результатов с данными других исследований, в частности, крупного международного регистра АКТИВ (7 стран, 5808 госпитализированных и 1057 амбулаторных пациентов с COVID-19) [8]. Несмотря на несколько более молодой средний возраст (медиана 59 [50; 69] лет), исходные характеристики госпитализированных участников регистра были сопоставимы с таковыми у наших пациентов, а частота летальных исходов в стационаре оказалась одинаковой (7,6%), однако средний возраст умерших (70 лет) был на 10 лет меньше, чем в нашем исследовании. В регистре АКТИВ показано негативное влияние на прогноз ожирения, СД, заболеваний почек, легких, злокачественных новообразований, ССЗ, в частности АГ, при этом каждое из ССЗ ассоциировалось с увеличением риска смертельных исходов в 3–5 раз, а полиморбидность

повышала этот риск еще больше: для кластера из 4 заболеваний (АГ, ИБС, ХСН, СД) ОШ составило 4,22 (95% ДИ 2,78–6,38). Следует отметить, что в отличие от нашего исследования, в данной работе не использовался многофакторный регрессионный анализ. В связи с этим остается неясным, являются ли обнаруженные в нем предикторы летальных исходов независимыми.

Результаты международных исследований по рассматриваемой проблеме резюмированы в нескольких метаанализах. В один из первых метаанализов [9] были включены 49 исследований и почти 600 тыс. случаев, которые, как и в нашем исследовании, были зарегистрированы во время первой волны COVID-19. Было показано, что риск смертельного исхода во время пребывания в стационаре повышают пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие ССЗ (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,08–3,54), острое повреждение сердца или почек, лимфоцитопения и повышенный уровень D-димера. Несколько позже появился еще один метаанализ [10], который был направлен на изучение роли ССЗ при COVID-19. В него вошли 56 исследований (160 тыс. пациентов), также опубликованных до июня 2020 г. Авторы выявили статистически значимые ассоциации со смертельными исходами острого повреждения миокарда (ОШ 13,29; 95% ДИ 7,35–24,03), АГ (ОШ 2,60; 95% ДИ 2,11–3,19), ХСН (ОШ 6,72; 95% ДИ 3,34–13,52), ИБС (ОШ 3,78; 95% ДИ 2,42–5,90), нарушений ритма сердца (ОШ 2,75; 95% ДИ 1,43–5,25) и ССЗ в целом (ОШ 2,61; 95% ДИ 1,89–3,62).

Некоторые из ранних метаанализов имели методологические недостатки, например, включали несколько исследований, выполненных в одном и том же стационаре и в близкие сроки. В связи с этим представляет интерес метаанализ 20 исследований (15408 случаев COVID-19) [11], дизайн которого был направлен на преодоление этих ограничений. Было установлено, что с частотой летальных исходов в стационаре достоверно ассоциируются пожилой возраст, мужской пол, курение, а также ряд заболеваний – СД, ССЗ, в частности АГ, болезни органов дыхания и хроническая болезнь почек.

Результаты нашего исследования в отношении негативного влияния ССЗ на прогноз при COVID-19 согласуются с международным опытом, полученным приблизительно в то же время. При этом следует отметить, что большинство обнаруженных ассоциаций теряли статистическую значимость при внесении поправок на возраст. Потенциальная роль возраста как фактора, влияющего на взаимосвязь между ССЗ и неблагоприятным прогнозом при COVID-19, была в центре внимания метаанализа, обобщавшего данные 51 обсервационного исследования с участием 48317 стационарных пациентов, распределенных по возрасту (диапазоны: <50 лет, 50–60 лет и ≥60 лет) [12]. В целом относительный риск развития тяжелой формы COVID-19 или смерти был значи-

тельно выше у пациентов с факторами риска (ФР) ССЗ (АГ – ОШ 2,50; 95% ДИ 2,15–2,90; СД – ОШ 2,25; 95% ДИ 1,89–2,69) и при наличии ССЗ (ОШ 3,11; 95% ДИ 2,55–3,79). В отличие от нашего исследования, в этом метаанализе в подгруппах лиц с ССЗ или ФР относительный риск смерти был выше у молодых пациентов (<50 лет) по сравнению с более старшими возрастными категориями, хотя эти оценки имели достаточно широкие 95% ДИ. Авторы объяснили эту находку с точки зрения вероятности худшего контроля ФР и позднего обращения за медицинской помощью более молодых людей, недооценивших степень опасности инфекционного заболевания.

Аналогичные результаты были получены в когортном исследовании с участием более 1700 пациентов с тяжелой формой COVID-19 (средний возраст 71 год, 57% мужчин), госпитализированных в два британских стационара в марте–июне 2020 г. ССЗ независимо ассоциировались с летальными исходами среди пациентов в возрасте до 70 лет (ОР 2,43; 95% ДИ 1,16–5,07), в отличие от пациентов старше 70 лет (ОР 1,14; 95% ДИ 0,77–1,69). Напротив, ФР развития ССЗ, в частности АГ, не были связаны с летальностью ни в одной из возрастных групп (<70 лет: ОР 1,21; 95% ДИ 0,72–2,01; ≥70 лет: ОР 1,07; 95% ДИ 0,76–1,52) [13], что согласуется с нашими данными. Имеется также метаанализ [14], авторы которого пытались уточнить прогностическую значимость отдельных ФР развития ССЗ. В этой работе, включавшей 45 исследований и 18300 пациентов (летальность в стационаре составила 12%), однофакторный анализ показал достоверную связь летальности с возрастом, СД и АГ, при этом мужской пол и курение на летальность не влияли. При многофакторном регрессионном анализе с поправкой на возраст статистически значимая ассоциация сохранилась только для СД, а в отношении АГ была утрачена.

Таким образом, ФР развития ССЗ, за исключением возраста, демонстрируют разную прогностическую значимость в отношении тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов при данной инфекции (вплоть до их отсутствия). Напротив, вся совокупность информации свидетельствует, что подтвержденные ССЗ увеличивают риск смертельных исходов.

Заключение

С учетом всего изложенного, наши данные подтверждают наличие взаимосвязи между ССЗ, их ФР и неблагоприятным прогнозом при COVID-19, при этом более тяжелые ССЗ демонстрируют более сильные ассоциации. Как отмечалось ранее, пациенты с ХСН могут рассматриваться как группа с наиболее тяжелой коморбидностью. По сути ХСН является интегральным показателем, отражающим состояние сердечно-сосудистой системы. Взаимосвязь между ХСН и COVID-19 может быть следстви-

ем усугубления в условиях системной инфекции имевшейся ранее ХСН, и/или следствием повреждения миокарда или миокардита в рамках самого инфекционного заболевания [15].

Ограничением исследования, по нашему мнению, является не столь большой объем выборки в сравнении с исследованиями, проведенными, в частности, китайскими и американскими коллегами, а также международными группами авторов. В то же время наше исследование отличается большое число анализируемых параметров, включение всех пациентов в регистр с момента их госпитализации, набор пациентов в одном учреждении, и в связи с этим схожие подходы к лечению, использовавшиеся в стационаре. Представленные в статье данные являются результатом применяющейся в то время терапевтической стратегии, принятой в период наибольшей агрессивности течения инфекционного заболевания и отсутствия вакцинопрофилактики.

В любом случае имеющаяся обширная доказательная база служит основанием для особого внимания к пациентам с COVID-19 и сопутствующими ССЗ, особенно с ХСН. Это группа очень высокого риска неблагоприятных исходов, нуждающаяся в проведении своевременной вакцинации с целью профилактики COVID-19, а в случае развития инфекционного заболевания – в проведении всего комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, включающего назначение современной кардиопротективной медикаментозной терапии и программ реабилитации с целью профилактики осложнений.

Финансирование не заявлено.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet] Available at: <https://covid19.who.int>
2. Vinciguerra M, Romiti S, Sangiorgi GM, Rose D, Miraldi F, Greco E. SARS-CoV-2 and Atherosclerosis: Should COVID-19 Be Recognized as a New Predisposing Cardiovascular Risk Factor? *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021;8(10):130. DOI: 10.3390/jcdd8100130
3. Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mediators of Platelet Activation: Focus on Atherosclerosis and COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(20):11170. DOI: 10.3390/ijms222011170
4. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–81. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
5. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male*. 2020;23(5):1416–24. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748
6. Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*. 2021;31(1):1–10. DOI: 10.1002/rmv.2146
7. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Paleev F.N., Ezhov M.V., Komarov A.L., Pevsner D.V. et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4–14. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Ежов М.В., Комаров А.А., Певзнер Д.В. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами, у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(2):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1532
8. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):116–31. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):116–31]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
9. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(10):e13362. DOI: 10.1111/eci.13362
10. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;46:382–91. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022
11. Xiang G, Xie L, Chen Z, Hao S, Fu C, Wu Q et al. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(3):2723–35. DOI: 10.21037/apm-20-1278
12. Bae S, Kim SR, Kim M-N, Shim WJ, Park S-M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021;107(5):373–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317901
13. O'Gallagher K, Shek A, Bean DM, Bendayan R, Papachristidis A, Teo JTH et al. Pre-existing cardiovascular disease rather than cardiovascular risk factors drives mortality in COVID-19. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):327. DOI: 10.1186/s12872-021-02137-9
14. Silverio A, Di Maio M, Citro R, Esposito L, Iuliano G, Bellino M et al. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):23. DOI: 10.1186/s12872-020-01816-3
15. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(6):957–66. DOI: 10.1002/ehf.1871

Ismet Zengin¹, Kübra Severgün²¹ Bursa City Hospital, Department of Cardiology, Health Sciences University, Bursa, Turkey² Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Health Sciences University Bursa, Turkey

SYSTEMIC COAGULATION INFLAMMATION INDEX ASSOCIATED WITH BLEEDING IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Aim	Assessment of the inflammatory component of acute coronary syndrome (ACS) and the degree of activation of the coagulation cascade may provide prognostic information. The systemic coagulation-inflammation index (SCI) assesses both inflammation and the coagulation system, and it has also been found to be associated with clinical outcomes. We investigated the relationship between SCI and in-hospital clinical events (acute kidney injury, cardiogenic shock, life-threatening arrhythmia, bleeding) and mortality.
Material and methods	The study included 396 patients aged ≥ 18 yrs who were hospitalized with a diagnosis of ACS. The SCI was calculated using the formula: platelet count ($103/\mu\text{l}$) $\times$ fibrinogen (g/l)/white blood cell (WBC) count ($103/\mu\text{l}$). Patients were divided into two groups according to whether their SCI score was >100 or <100 , and the relationship between clinical and laboratory characteristics was analyzed accordingly.
Results	The mean age of the patients was 61.4 ± 12.2 years and 78.3% ($n=310$) were male. The type of ACS was NSTEMI in 56.1% ($n=222$). The responsible vessel was the left anterior descending artery (LAD) in 42.4% of the patients ($n=168$). The mean SCI score was 97.5 ± 47.1 . WBC, neutrophil, and lymphocyte counts were higher in the SCI <100 group, whereas fibrinogen, C-reactive protein, and platelet count were higher in the SCI >100 group. Bleeding from any cause as an in-hospital complication was significantly higher in patients with SCI >100 ($p<0.05$). Other in-hospital events were not significantly associated with SCI ($p>0.05$).
Conclusions	Bleeding in ACS patients was significantly more common in the group with SCI >100 . Thus, SCI may be a useful parameter for predicting in-hospital bleeding complications in ACS. On the other hand, SCI was not associated with mortality and other in-hospital clinical events.
Keywords	Systemic coagulation inflammation index; acute coronary syndrome; ST segment elevated myocardial infarction; non-ST segment elevated myocardial infarction; bleeding
For citation	Ismet Zengin, Kübra Severgün. Systemic Coagulation Inflammation Index Associated With Bleeding in Acute Coronary Syndrome. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):72–77. [Russian: Иسمет Зенгин, Кюбра Севергун. Взаимосвязь системного индекса коагуляции-воспаления с кровотечением при остром коронарном синдроме. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):72–77].
Corresponding author	Ismet Zengin. E-mail: ismetzengin48@hotmail.com

Introduction

Acute coronary syndrome (ACS) is a clinical entity with various complications and a certain mortality rate. Therefore, data to predict events associated with ACS are of great importance for patient management. The pathophysiology of ACS is characterized by a cascade of inflammation leading to plaque rupture [1]. In addition, platelet activation and activation of the coagulation cascade are important components of the ACS process [2]. The prognosis of ACS is, to some extent, determined by the degree of activation of the inflammatory process and the coagulation system.

Assessment of the inflammatory component of ACS and the degree of activation of the coagulation cascade may provide prognostic information. Previously, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) concentrations have been associated with cardiovascular outcomes after ACS [3]. It has been reported that the inflammatory biomarkers, the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the platelet to lymphocyte ratio (PLR), can also be used to determine prognosis in ACS [4, 5]. It was also found that a high systemic immune inflammation

index (SII) was associated with an increase in cardiovascular death [6]. Increased fibrinogen levels are also associated with increased major adverse cardiovascular events in ACS [7].

The systemic coagulation-inflammation index (SCI), a cost saving, easily calculated parameter that assesses both inflammation and the coagulation system, has also been found to be associated with clinical outcomes in aortic dissection [8]. Due to the presence of common pathophysiological mechanisms, there is limited data on the relationship of this index with clinical outcomes and its applicability in ACS. In the present study, we aimed to investigate the relationship between SCI and in-hospital clinical events and mortality.

Material and methods

Study Population

This study was designed as an observational, cross-sectional study. The study included 396 patients aged ≥ 18 yrs who were hospitalized with a diagnosis of ACS, i.e., ST-elevation myocardial infarction (STEMI) or non-ST-elevation

myocardial infarction (NSTEMI), and underwent coronary angiography (CAG) at Bursa City Hospital or Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey, between January 2023 and April 2023. Patients with severe liver or kidney disease, active malignancy, severe valvular disease, severe pulmonary disease, bleeding diathesis, or sepsis/septic shock were excluded. Demographic and clinical characteristics, echocardiography, electrocardiography, CAG, and percutaneous coronary intervention (PCI) results were recorded. The required written informed consent was obtained from the patients participating in the study. The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki and with the approval of the Bursa City Hospital Clinical Ethics Research Committee (Decision Number 2023–6/6, 12.04.2023).

Hypertension (HT) was defined as use of antihypertensive medication or systolic blood pressure ≥ 140 mm/Hg and diastolic blood pressure ≥ 90 mm/Hg. Diabetes mellitus was defined as use of diabetes medication or fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dl or glycated hemoglobin (HbA1c) $\geq 6.5\%$. Smoking was defined as currently smoking or having stopped smoking in the past year. Hyperlipidemia was defined as use of medication for hypercholesterolemia or low-density lipoprotein (LDL) ≥ 130 mg/dl (≥ 3.4 mmol/l) and/or non-high-density lipoprotein (non-HDL) ≥ 160 mg/dl (≥ 4.1 mmol/l) [9]. Chronic kidney disease (CKD) was defined as the presence of an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60 ml/min/1.73 m² for 3 mos or longer [10]. Previous heart failure (HF) was identified as a left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 50\%$ with clinical symptoms and signs of heart failure and/or being treated for HF. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was defined as the requirement for a bi-level positive airway pressure (BiPAP) device at home due to obstructive airway disease or the use of bronchodilators and/or steroids. A previous cerebrovascular event (CVE) was defined as either an ischemic or hemorrhagic event. The SYNTAX I score was determined by totaling the scores of vessels > 1.5 cm in diameter and anatomically $> 50\%$ stenosis on CAG using an online diagnostic tool (<http://syntaxscore.org/calculator/syntaxscore/frameset.htm>).

Access site complications were defined as any hematoma, pseudoaneurysm, or fistula that occurred at the access site after the procedure. Bleeding was defined as any bleeding that resulted in a decrease in hemoglobin of at least 2 g/dl and/or required blood transfusion. No-reflow was defined as the presence of inadequate myocardial blood flow in an arterial segment in the absence of angiographic evidence of permanent physical obstruction of an epicardial vessel [11]. Acute kidney injury (AKI) was characterized as an increase in serum creatinine $> 50\%$ within 7 days, an increase in serum creatinine of 0.3 mg/dl (26.5 μ mol/l) within 2 days, or oliguria for ≥ 6 hrs [12]. The diagnosis of cardiogenic shock was

based on a systolic blood pressure < 90 mmHg for ≥ 30 min or the need for mechanical/pressure support to maintain this value [13]. Ventricular tachycardia/fibrillation (VT-VF), complete atrioventricular block (AVB), and new atrial fibrillation (AF) were considered arrhythmic complications if observed at any time during hospitalization, i.e., before, during or after the invasive coronary procedures. New HF was described as the development of symptoms and signs of HF after the procedure, without clinical evidence of HF before the acute coronary event. Stent thrombosis was defined as an in-stent thrombosis in association with ACS in the hyperacute, acute or subacute period after stent implantation.

Determination of Systemic Coagulation Inflammation Index

The first peripheral venous blood sample collected during ACS was used for evaluation. Hemogram parameters were measured by fluorescence flow cytometry method using a Sysmex XN instrument. Fibrinogen was measured by the Clauss method using a Roche Cobas T711 instrument. The concentration of CRP in the serum were determined by the immunoturbidimetric method using a Roche Cobas C702 instrument. SCI was calculated using the formula: platelet count ($103/\mu$ l) X fibrinogen (g/l)/white blood cell (WBC) count ($103/\mu$ l) [8]. The patients were divided into two different groups according to whether their SCI score was > 100 or < 100 . With reference to the predictive value determined by 90-day mortality in a previous study [8], and to ensure sufficient statistical power with regard to the number of patients, the relationship between clinical and laboratory characteristics was analyzed according to this value. In addition, SII was calculated as: neutrophil (N) ($10-3/\mu$ l) X platelet (P) ($10-3/\mu$ l)/lymphocyte (L) ($10-3/\mu$ l). LCR was calculated by dividing lymphocyte count ($10-3/\mu$ l) by CRP (mg/l). NLRb was calculated as neutrophil ($10-3/\mu$ l)/lymphocyte count ($10-3/\mu$ l), and PLR as platelet ($10-3/\mu$ l)/lymphocyte count ($10-3/\mu$ l).

Statistical Analysis

All data were recorded and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22. Data from the study were described using descriptive statistics such as mean and standard deviation for numerical variables and frequency and percentage analyses for categorical variables. The first step in the analysis was to test the assumptions that had to be met for deciding which tests, i.e., parametric or non-parametric, to use. Kolmogorov-Smirnov, kurtosis, and skewness values were examined to determine the normality of the distribution and to determine which analyses could be performed with parametric tests. The independent sample t-test and Mann-Whitney U test were used for two group comparisons. The relationship between categorical variables was analyzed using chi-square and Fisher's exact tests. A significance value (p value) of 0.05 was used as the criterion

for interpreting whether the values obtained from statistical analyzes were statistically significant.

Results

Characteristics and laboratory values of the patients are shown in Table 1. The mean age of the patients was 61.4 ± 12.2 yrs and 78.3 (n=310) were male. DM was present in 38.4% (n=152), HT in 50.5% (n=200), HL in 15.7% (n=62), and 38.6% (n=153) were smokers. The type of ACS was NSTEMI in 56.1% (n=222) of the patients, the responsible vessel was the left anterior descending artery (LAD) in 42.4% (n=168), and 65.2% (n=258) were multivessel patients. Previous AF was present in 3.3% (n=13) of patients. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was 46.3 ± 10.8 and the SYNTAX-1 score was 14.6 ± 7.8 . The mean SCI score was 97.5 ± 47.1 .

WBC, neutrophil and lymphocyte counts were higher in the SCI <100 group, whereas fibrinogen and CRP were higher in the SCI >100 group. NLR and LCR were higher in the SCI

<100 group, whereas PLR and platelet count were higher in the SCI >100 group ($p < 0.05$). No statistically significant relationship was found between SCI and the other parameters ($p > 0.05$, Table 1).

DM, HT, previous HF, CKD were significantly higher in the group with SCI >100. Bleeding from any cause was considered an in-hospital complication and was significantly higher in patients with SCI >100 ($p < 0.05$). Other in-hospital events were not significantly associated with SCI ($p > 0.05$, Table 1).

Discussion

This study found that bleeding was a significantly more common in-hospital event in ACS patients with SCI >100, whereas other in-hospital events, including access site complications, no-reflow, AKI, cardiogenic shock, new heart failure, VT-VF, new AF, AVB, stent thrombosis, and mortality, were not significantly associated with the SCI value.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study population and comparison of these characteristics with in-hospital complications according to the SCI

Characteristic	All Patients	SCI <100 (n = 237)	SCI >100 (n = 159)	P*
Age, yrs	61.4 ± 12.2	60.2 ± 12.3	63.3 ± 11.8	0.013
Gender, male	310 (78.3)	200 (84.4)	110 (69.2)	<0.001
DM	152 (38.4)	80 (33.4)	72 (45.3)	0.02
HT	200 (50.5)	102 (43)	98 (61.6)	0.01
HL	62 (15.7)	40 (16.9)	22 (13.8)	0.41
Smoking	153 (38.6)	103 (43.5)	50 (31.4)	0.016
Previous HF	21 (5.3)	6 (2.5)	15 (9.4)	0.01
Previous CAD				0.36
Stent	79 (20)	45 (19)	34 (21.4)	-
CABG	33 (8.3)	16 (6.8)	17 (10.7)	-
Non-critical	20 (5)	14 (5.9)	6 (3.8)	-
None	264 (66.7)	162 (68.3)	102 (64.1)	-
COPD	15 (3.8)	8 (3.4)	7 (4.4)	0.6
Previous CVE	23 (5.8)	10 (4.2)	13 (8.2)	0.099
CKD	43 (10.9)	17 (7.1)	26 (16.3)	0.01
ACS Type				0.01
Anterior	72 (18.2)	53 (22.4)	19 (12)	-
Inferior	102 (25.8)	66 (27.9)	36 (22.6)	-
NSTEMI	222 (56)	118 (49.8)	104 (65.4)	-
IRA				0.054
LAD	168 (42.4)	106 (44.7)	62 (39)	-
CX	96 (24.2)	50 (21.1)	46 (29)	-
RCA	114 (28.8)	74 (31.2)	40 (25.2)	-
Saphenous	18 (4.6)	7 (3)	11 (6.9)	-
Number of Vessels				0.025
Single Vessel	138 (34.9)	93 (39.2)	45 (28.3)	-
Multivessel	258 (65.2)	144 (60.8)	114 (71.7)	-
Drugs				
ASA	381 (96.2)	228 (96.2)	152 (95.6)	0.625
P2y12 inh.	388 (98)	235 (99.2)	153 (96.2)	0.042
RAS blocker	304 (76.8)	187 (78.9)	117 (73.6)	0.219
BB	348 (87.9)	216 (91.1)	132 (83)	0.015

Table 1. Continuation. Clinical and demographic characteristics of the study population and comparison of these characteristics with in-hospital complications according to the SCI

Characteristic	All Patients	SCI <100 (n = 237)	SCI >100 (n = 159)	p*
Statin	382 (96.5)	234 (98.7)	148 (93.1)	0.003
MRA	75 (18.9)	40 (16.9)	35 (22)	0.2
Nitrate	25 (6.3)	15 (6.3)	10 (6.3)	0.987
Furosemide	52 (13.1)	25 (10.5)	27 (17)	0.063
Inotrope	14 (3.5)	8 (3.4)	6 (3.8)	0.833
SGLT-2i	14 (3.5)	10 (4.2)	4 (2.5)	0.368
Amiodarone	15 (3.8)	8 (3.4)	7 (4.4)	0.6
Ivabradine	6 (1.5)	4 (1.7)	2 (1.3)	0.731
OAC	15 (3.8)	9 (3.8)	6 (3.8)	0.984
SYNTAX I score	14.6±7.8	14.6±8.1	14.7±7.3	0.88
LVEDD, mm	48.4±5.7	48±5.6	48.8±5.8	0.219
LVEF, %	46.3±10.8	46.4±10.2	46.1±11.6	0.80
Killip Class	1.4±0.8	1.4±0.8	1.4±0.8	0.35
Rhythm				0.48
SR	383 (96.7)	228 (96.2)	155 (97.5)	
AF	13 (3.9)	9 (3.8)	4 (2.5)	
Creatinine, mg/dl	1.1±0.9	1±0.7	1.2±1.2	0.011
eGFR, ml/dk	80.9±26.7	85.6±24.3	73.8±28.4	<0.001
Hs-Troponin1, ng/l	647.2±1282.4	672.7±1425.1	609.1±1037.1	0.63
Hs-Troponin2, ng/l	3210.5±469	3623.4±5241.6	2595±3603.7	0.03
NT-ProBNP, ng/L	1819.3±5469.9	1276.6±4600.9	2628.3±6487	0.02
D-dimer, ug FEU/ml	0.9±1.8	0.9±2.10	0.9±1.2	0.98
Fibrinogen, g/l	4±1.2	3.5±0.9	4.7±1.3	0.01
CRP, mg/l	20.5±36.2	15.1±27.6	28.6±45	0.01
WBC, x10 ³	11.1±4	12±4.3	9.7±3	0.01
NEU, x10 ³	8±3.7	8.7±4	6.9±2.9	0.01
LYM, x10 ³	2.2±1.4	2.4±1.6	2±0.9	0.01
PLT, x10 ³	250.9±77.7	152.5±59	256±75.7	0.01
SCI	97.5±47	68.8±18	140.1±44.6	-
SII	1224.3±1121.9	1181.4±1113.7	1288.3±1134.6	0.35
NLR	6.3±3.9	6.5±4	6±3.6	0.16
PLR	142.5±80.5	121.7±65.7	173.6±90.3	0.01
LCR	0.7±1.2	0.9±1.3	0.5±0.9	0.01
Complications				
Access Site	19 (4.8)	15 (6.3)	4 (2.5)	0.08
No-reflow	10 (2.5)	6 (2.5)	4 (2.5)	1.00
AKI	43 (11)	24 (10.1)	19 (12)	0.56
Cardiogenic Shock	24 (6.1)	15 (6.3)	9 (5.7)	0.78
Bleeding	28 (7.1)	9 (3.8)	19 (12)	0.02
New HF	44 (11.1)	26 (11)	18 (11.3)	0.91
VT-VF	17 (4.3)	13 (5.5)	4 (2.5)	0.15
New AF	14 (3.5)	9 (3.8)	5 (3.1)	0.73
AVB	8 (2)	2 (0.8)	6 (3.8)	0.06
Stent Thrombosis	19 (4.8)	9 (3.8)	10 (6.3)	0.25
Mortality	17 (4.3)	8 (3.4)	9 (5.7)	0.27

Data are n (percentage) or mean±SD. *p<0.05 indicates statistical significance between SCI groups. Critical stenosis was defined as >50% stenosis on CAG, whereas <50% stenosis was considered non-critical. Those with no previous evidence of coronary artery disease were classified as "None". DM, diabetes mellitus; HT, hypertension; HL, hyperlipidemia; HF, heart failure; CAD, coronary artery disease; CABG, coronary artery bypass grafting; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVE, cerebrovascular event; CKD, chronic kidney disease; AKI, acute kidney injury; ACS, acute coronary syndrome; IRA, infarct related artery; NSTMI, non-ST segment elevated myocardial infarction; LAD, left anterior descending artery; CX, circumflex artery; RCA, right coronary artery; SR, sinus rhythm; AF, atrial fibrillation; ASA, acetylsalicylic acid; BB, beta blocker; RAS, renin angiotensin aldosterone system; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; OAC, oral anticoagulant; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; SCI, systemic coagulation inflammation index; SII, systemic immune inflammation index; NLR, neutrophil lymphocyte ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; WBC, white blood cell; NEU, neutrophil; LYM, lymphocyte; hs, high sensitive; NT-proBNP, n-terminus pro-B-type natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; PLR, platelet lymphocyte ratio; LCR, lymphocyte to CRP ratio; 1, hospital admission; 2, highest; VT, ventricular tachycardia; VF, ventricular fibrillation; AVB, atrioventricular block.

ACS results from the rupture of a vulnerable atherosclerotic plaque that has been developing for years, and which occurs against a background of inflammation. The inflammation-induced plaque rupture exposes the necrotic plaque contents to circulating blood and activates the coagulation cascade and the thrombogenic system. Leukocytes, platelets, and fibrinogen are important components of this process. Elevated WBC concentrations contribute to the development of the prothrombotic state by modulating platelet activity, by direct endothelial damage, by activation of the extrinsic pathway, and by generating prothrombotic tissue factors [14]. There is a known association between WBC count and cardiovascular outcomes in patients with STEMI and NSTEMI. In ACS, the degree of leukocyte migration after plaque rupture and its relationship to the extent of infarct area suggest that high leukocyte counts are associated with clinical outcomes [15]. On the other hand, fibrinogen, an acute phase reactant and coagulation factor, causes platelet aggregation, affects blood viscosity and erythrocyte aggregation, and causes endothelial cell damage during ACS [16]. Fibrinogen is converted to fibrin in the final step of the coagulation cascade, and fibrin is one of the molecules that forms thrombi. Elevated concentrations of fibrinogen have been associated with the risk of recurrent, unstable angina and myocardial infarction [17–19].

SCI was evaluated as a parameter reflecting the activity of the inflammatory and coagulation systems in type A aortic dissection [8]. In that study, the primary outcome was 90-day, out of hospital, all-cause death. The secondary outcomes were 30-day hospital and intensive care unit mortality, duration of mechanical ventilation, duration of stay in the intensive care unit, bleeding, and stroke. The patients were divided into three groups: SCI <40, SCI 40–100, SCI >100. 90-day survival was 96.4% in the SCI >100 group, 92.7% in the SCI 40–100 group, and 86.9% in the SCI <40 group ($p < 0.001$). 30-day mortality, hospital mortality, ventilator support, and length of ICU stay were significantly different between the groups and were higher in the SCI <40 group ($p < 0.05$) [8]. Based on the findings of in study, we evaluated SCI values in ACS where inflammation and coagulation are co-activated. We found no correlation between SCI values and other in-hospital clinical outcomes, except for bleeding in the two groups with SCI <100 and SCI >100. It can be concluded that the high WBC in the SCI <100 group was compensated by the high fibrinogen and platelets in the SCI >100 group and did not lead to a significant change in SCI. In aortic dissection, leukocytosis is seen as a reflection of inflammation, and fibrinogenopenia and thrombocytopenia are also present due to increased systemic fibrinolytic activity, regional thrombosis, and redistribution of peripheral platelets [8]. In our study, platelet and fibrinogen concentrations were within normal limits. In another study, fibrinogen concentrations were found to be higher in the American population than in the Japanese population [20]. Given that

the above aortic dissection study was also conducted in China, racial and environmental differences may have led to these results.

In our study, bleeding as a clinical outcome was significantly more common in the group with SCI >100. Interestingly, fibrinogen and platelet counts were significantly higher in this group. On the contrary, in the aortic dissection study [8], bleeding was more common in the SCI <40 group, and fibrinogen and platelet concentrations were also lower in the SCI <40 group. The relationship between low fibrinogen concentration and bleeding is not clear [7]. In addition, the coagulation system has other components in addition to platelets and fibrinogen. In one study, WBC elevation was associated with 30-day major/minor bleeding [14]. In our data, the WBC count was lower in the SCI >100 group. On the other hand, the increase in hs-CRP, another inflammatory parameter, from admission to outpatient clinic was associated with major bleeding [21]. In that study, CRP was significantly higher in the SCI >100 group, which had more frequent bleeding. In the SCI >100 group, however, DM, HT, and CKD were also higher. Also, the risk of major bleeding was found to be higher in the presence of HT in NSTEMI [22]. In another study, the presence of HT, renal insufficiency, and ACS (higher in STEMI) was associated with bleeding [23]. In contrast to that study, we found that the rate of STEMI was lower in the SCI >100 group in which bleeding was more common (50.1% STEMI in the SCI <100 group and 34.6% in the SCI >100 group, $p = 0.01$). With platelet dysfunction in CKD, the use of antiplatelet agents during ACS will increase the risk of bleeding [24]. This may be one of the reasons that bleeding was more common in the SCI >100 group. However, one study found no significant increase in the risk of bleeding in patients with DM who took antiplatelet drugs for ACS [25].

Study Limitations

This study has several limitations. First, the study population was relatively small and represented only individuals in the location of our hospital. Second, it was an observational cross-sectional study. Prospective, randomized, controlled trials in larger and different populations may provide more informative data. Third, the time between blood sampling and symptom onset was not the same in all patients. Fourth, patients received antiplatelet and anticoagulant therapy, which may have affected the blood values. Fifth, the analyses were performed on a single blood sample taken at the hospital. Different and significant values might have been obtained if calculations were performed on follow-up blood samples taken during hospitalization. Sixth, values obtained by recalculating the SCI in ACS patients at medium- and long-term follow-up might have produced different results. Seventh, in the study in which we used our cut-off as a reference [8], SCI was divided into 3 groups as <40, 40–100, >100, whereas in our study we

could not make such an evaluation because of the small number of patients <40. Different results may be found in studies that include the <40 group of patients.

Conclusion

In this study, bleeding in ACS patients was significantly more common in the group with SCI>100. There was no significant correlation between SCI and other clinical outcomes.

According to these findings, SCI may be a useful parameter for predicting in-hospital bleeding complications in ACS. On the other hand, SCI was not associated with other in-hospital events.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 06/09/2023

REFERENCES

- Centurión OA. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2016;17(2):119–28. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.01.005
- Sibbing D, Angiolillo DJ, Huber K. Antithrombotic therapy for acute coronary syndrome: Past, present and future. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(7):1240–8. DOI: 10.1160/TH16-12-0963
- Denegri A, Boriani G. High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) and its Implications in Cardiovascular Outcomes. *Current Pharmaceutical Design*. 2021;27(2):263–75. DOI: 10.2174/1381612826666200717090334
- Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2016;14(5):573–7. DOI: 10.1586/14779072.2016.1154788
- Kounis NG, Koniari I, Plotas P, Soufras GD, Tsigkas G, Davlourous P et al. Inflammation, Thrombosis, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes. *Angiology*. 2021;72(1):6–8. DOI: 10.1177/0003319720946213
- Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):1128. DOI: 10.3390/jcm12031128
- Mahmud E, Ramsis M, Behnamfar O, Enright K, Huynh A, Kaushal K et al. Effect of Serum Fibrinogen, Total Stent Length, and Type of Acute Coronary Syndrome on 6-Month Major Adverse Cardiovascular Events and Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(10):1575–81. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.032
- Liu H, Qian S, Shao Y, Li H, Zhang H. Prognostic Impact of Systemic Coagulation-Inflammation Index in Acute Type A Aortic Dissection Surgery. *JACC: Asia*. 2022;2(6):763–76. DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.06.007
- Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2022;16(6):813–21. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.09.006
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
- Caiazzo G, Musci RL, Frediani L, Umińska J, Wanha W, Filipiak KJ et al. State of the Art: No-Reflow Phenomenon. *Cardiology Clinics*. 2020;38(4):563–73. DOI: 10.1016/j.ccl.2020.07.001
- Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*. 2021;100(3):516–26. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.028
- Thiele H, De Waha-Thiele S, Freund A, Zeymer U, Desch S, Fitzgerald S. Management of cardiogenic shock. *EuroIntervention*. 2021;17(6):451–65. DOI: 10.4244/EIJ-D-20-01296
- Alkhalfan F, Nafee T, Yee MK, Chi G, Kalayci A, Plotnikov A et al. Relation of White Blood Cell Count to Bleeding and Ischemic Events in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(5):661–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.12.007
- Bodí V, Llacer A, Sanchis J, Nunez J, Nunez E. Prognostic Value of Leukocytosis in Acute Coronary Syndromes: The Cinderella of the Inflammation Markers. *Current Medicinal Chemistry*. 2006;13(18):2113–8. DOI: 10.2174/092986706777935221
- Eber B, Schumacher M. Fibrinogen: Its Role in the Hemostatic Regulation in Atherosclerosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1993;19(02):104–7. DOI: 10.1055/s-2007-994012
- Gil M, Zarębiński M, Adamus J. Plasma fibrinogen and troponin I in acute coronary syndrome and stable angina. *International Journal of Cardiology*. 2002;83(1):43–6. DOI: 10.1016/S0167-5273(02)00008-6
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic Influence of Increased Fibrinogen and C-Reactive Protein Levels in Unstable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1997;96(12):4204–10. DOI: 10.1161/01.CIR.96.12.4204
- Verheggen P, de Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluft C et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *European Heart Journal*. 1999;20(8):567–74. DOI: 10.1053/euhj.1998.1312
- Iso H, Folsom AR, Sato S, Wu KK, Shimamoto T, Koike K et al. Plasma fibrinogen and its correlates in Japanese and US population samples. *Arteriosclerosis and Thrombosis*. 1993;13(6):783–90. DOI: 10.1161/01.ATV.13.6.783
- Campbell CL, Steinhubl SR, Hooper WC, Jozic J, Smyth SS, Bernstein D et al. Bleeding events are associated with an increase in markers of inflammation in acute coronary syndromes: an ACUTY trial substudy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2011;31(2):139–45. DOI: 10.1007/s11239-010-0513-1
- Dumaine R, Gibson CM, Murphy SA, Southard M, Ly HQ, McCabe CH et al. Association of a History of Systemic Hypertension With Mortality, Thrombotic, and Bleeding Complications Following Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2006;8(5):315–22. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2006.05384.x
- Manoukian SV. Predictors and Impact of Bleeding Complications in Percutaneous Coronary Intervention, Acute Coronary Syndromes, and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(5 Suppl):9C–15C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.06.020
- Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM et al. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2005;294(24):3108–16. DOI: 10.1001/jama.294.24.3108
- Hamilos M, Petousis S, Xanthopoulou I, Goudevenos J, Kanakakis J, Sifafidis G et al. Antiplatelet treatment in diabetic patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a GREEK AntiPlatelet registry substudy. *Coronary Artery Disease*. 2018;29(1):53–9. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000547

Mustafa Karabacak¹, Ahmet Peynirci¹, Omer Ozdil¹, Senol Tayyar², Mevlüt Serdar Kuyumcu¹

¹ Suleyman Demirel University, Department of Cardiology, Medical Faculty, Isparta, Turkey

² Private Meddem Hospital, Department of Cardiology, Isparta, Turkey

THE RELATIONSHIP BETWEEN GLOBAL LEFT VENTRICULAR FUNCTION, AS INDICATED BY THE TEI INDEX, AND LONG-TERM SURVIVAL IN PATIENTS WITH NON-ISCHEMIC, DILATED CARDIOMYOPATHY

<i>Aim</i>	Idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the leading causes of low ejection fraction (EF) heart failure (HF). The Tei index is a reliable marker that reflects both left ventricular (LV) systolic and diastolic function, and it has prognostic value in patients with DCM. We aimed to investigate the relationship between the Tei index and long-term survival in non-ischemic, DCM patients.
<i>Material and methods</i>	The present study included 98 patients with non-ischemic DCM. The mean survival time of the patients was 59 mos.
<i>Results</i>	The Tei index was prominently higher in patients who died (0.64 ± 0.08 vs 0.71 ± 0.12 , respectively; $p=0.01$). LV end-systolic volume and LV ejection fraction (LVEF) were independent prognostic factors and predicted worse long-term survival. Additionally, the patients with $LVEF \geq 32.7\%$ and the Tei index ≤ 0.76 had significantly longer survival.
<i>Conclusion</i>	The present study showed that the Tei index was significantly associated with mortality and the patients with both low LVEF ($\leq 32.7\%$) and high Tei index (≥ 0.76) values had a shorter life expectancy. As a result, we suggest that the Tei index may be a useful echocardiographic marker to predict long-term survival in DCM patients.
<i>Keywords</i>	Dilated cardiomyopathy; ejection fraction; Tei index
<i>For citations</i>	Mustafa Karabacak, Ahmet Peynirci, Omer Ozdil, Senol Tayyar, Mevlüt Serdar Kuyumcu. The Relationship Between Global Left Ventricular Function, as Indicated by the Tei Index, and Long-Term Survival in Patients With Non-Ischemic, Dilated Cardiomyopathy. <i>Kardiologija</i> . 2023;63(10):78–83. [Russian: Мустафа Карабаджак, Ахмет Пейнирджиджи, Омер Оздил, Сенол Тайяр, Мевлют Сердар Куюмджу. Взаимосвязь между глобальной функцией левого желудочка, определяемой индексом Теи, и долгосрочной выживаемостью у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):78–83].
<i>Corresponding author</i>	Mustafa Karabacak. Email: mustafakarabacak@sdu.edu.tr

Introduction

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that still has a poor prognosis and is one of the most common causes of recurrent hospitalizations despite advances in its treatment. Idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM), a heart muscle disease, is one of the leading causes of HF with low ejection fraction (EF). DCM is characterized by ventricular dilatation and systolic dysfunction in the absence of known abnormal loading conditions or significant coronary artery disease [1–3]. In recent years, remarkable advancements have been achieved in the overall survival of DCM patients, along with advances in pharmacological and device-related therapies. However, a non-negligible, significant proportion of these patients still have a poor prognosis [4, 5].

The Tei index [6] is an echocardiographic parameter that is easy to obtain, repeatable, and suitable for long-term follow-up. It's calculated as the sum of isovolumic times (contraction and relaxation times) divided by the ejection time (ET) of LV outflow and has been validated for the assessment of global myocardial performance, particularly in HF [6]. Compared with EF, it's less dependent on heart rate, loading states, and left ventric-

ular (LV) geometry [6]. Previous studies in non-ischemic HF patients with low EF have shown that the Tei index is higher than in the normal population and is associated with the severity of HF. In addition, high values of the Tei index predict mortality and the need for heart transplantation [7–11].

Although current echocardiographic developments have facilitated the diagnosis of DCM, simple echocardiographic prognostic indicators that are easily obtainable and repeatable are still needed in daily clinical practice. Therefore, in the present study, we investigated echocardiographic indicators associated with long-term survival, and the prognostic significance of the Tei index in non-ischemic, DCM patients.

Material and methods

Study Population

The present research, a retrospective cohort study, included 98 non-ischemic, idiopathic DCM patients with diagnosed mild or moderate symptomatic HF [New York Heart Association (NYHA) functional class (FC) II to III] treated at the Department of Cardiology, Süleyman Demirel University. Patients with low

LVEF (<35%) on echocardiography despite at least 3 mos of optimal HF treatment were included in the study. Patients with normal coronary arteries or with non-critical coronary stenoses (stenosis <40%) on coronary angiography were defined as non-ischemic.

Initially, the eligibility of 314 non-ischemic HF patients was assessed in detail. 113 patients were excluded from the study due to echocardiographic EF $\geq 35\%$ or due to insufficient echocardiographic data, atrial fibrillation, NYHA FC IV HF, moderate-severe valvular disease, hypo- hyperthyroidism, chronic renal failure, or severe chronic obstructive pulmonary disease. 103 patients were excluded due to lack of baseline clinic or echocardiographic data. A further 17 patients were excluded because they did not meet the diagnostic criteria for DCM. Other exclusion criteria were congenital heart disease, previous intolerance to beta-blocker therapy, history of chronic obstructive pulmonary disease, hematological disorders, history of malignancy, inflammatory, or infectious disease, serious obstructive sleep apnea syndrome, hepatic failure, and serious rhythm disturbances.

Study Design

The patients were divided into two groups according to survival. During the follow-up period, 66 patients (41 females and 25 males; mean age 63 ± 11 yrs) died and 32 patients (23 females and 9 males; mean age 59 ± 11 yrs) were alive.

Collection of Demographic and Clinical Characteristics

The demographic and cardiovascular risk factors were collected and recorded for all patients. Body mass index was calculated as the ratio of body weight to height squared. Body surface area [BSA (m^2)] was calculated as height (cm) $\times$ weight (kg) / 3600. Cardiovascular risk factors included smoking status, history of hypertension, previous diagnosis of diabetes, and history of hyperlipidemia.

Echocardiographic Evaluation

Two-dimensional, M-mode, conventional, and tissue Doppler echocardiographic measurements were obtained according to the recommendations of international guidelines [12]. The mean of three cardiac cycles of the electrocardiography record was considered the final measurement. The left atrial size and the LV diameter and wall thickness were measured using M-Mode echocardiography. LVEF was calculated by Simpson's method. For transmitral flow, the pulsed-wave Doppler sample volume was positioned at the mitral leaflet tips in the apical, four-chamber view. Early diastolic peak flow velocity (E), late diastolic peak flow velocity (A), and deceleration time (DT) were measured by the conventional, transmitral Doppler method, and then the mitral E/A ratio was calculated. Septal a' , e' , and s' velocities, as well as, isovolumic relaxation times (IVRT), isovolumic contraction time (IVCT), and ET were measured using the tissue Doppler imaging (TDI) method. As previously defined, the Tei index was calculated as the sum of isovolumic

times, i.e., the time spent in IVCT and IVRT, divided by the ET [6]. The E/ e' and e'/a' ratios were calculated. Systolic and diastolic durations were measured from the pulsed tissue Doppler image recorded at the septal mitral annulus. The systolic duration consisted of IVCT and ET and was defined as the interval in the electrocardiographic QRS onset to the end of the S' wave. The diastolic duration consisted of IVRT, septal e' , a' wave and was defined as the remainder of the cardiac cycle, i.e., the interval between S' termination to QRS onset in the subsequent cardiac cycle. The systolic and diastolic duration ratios were calculated. The presence of DCM was defined by an LV end-diastolic diameter greater than two standard deviations (SD) of the predicted and by LVEF <35%. Predicted values were calculated according to the formula of Henry, corrected for age and body surface area, and are expressed as a percentage of the predicted diameter: Predicted LV end-diastolic diameter = $(45.3 \times \text{body surface area } 0.3 - (0.03 \times \text{age}) - 7.2)$. A value of LV end-diastolic diameter $> 112\%$ (> 2 SD) was a diagnostic criterion for DCM [2, 13].

Follow-up

Patients with regular follow-up data and meeting the study criteria were included in the study. The patients were enrolled in the study between 2009 and 2016, and the date of the last follow-up was August 2021. The patients data were obtained by office visits records, by telephone contacts, or national health system records when necessary. Patients who could not be accessed regular follow-up data were excluded from the study.

Ethics

The study was conducted according to the recommendations of the Declaration of Helsinki on biomedical research involving human subjects, and it was approved by the Health Research Ethics Board of Süleyman Demirel University.

Statistical Analysis

Data were analyzed with the SPSS software version 23.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as means $\pm$ standard deviation or median (25th–75th percentile), as normally or not normally distributed, respectively. To compare continuous variables, Student t tests or Mann-Whitney U tests were used, as appropriate. Categorical variables were compared using the Chi-square test. Median overall survival probability was calculated using the product-limit method of Kaplan-Meier. Differences in survival between two groups were determined using the log rank test. Univariate and multivariate analyses for survival differences were performed using the Cox proportional hazards model. Overall survival was calculated from the diagnosis of the patient to either the date of death from any cause or the date of the last follow-up. Receiver operating characteristic curve analysis was used to determine the cut-off values for the Tei index (0.76) and LVEF (32.7). For all statistical procedures, a p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Patients Characteristics

Baseline demographic and clinical features were comparable between the two groups (Table 1). There was no significant difference between the FC classes of the patients included in the study ($p=0.28$). The concomitant medications did not differ between the two groups, except for using furosemide and lipid-lowering therapy (Table 2). In deceased patients, while furosemide use was significantly higher ($p<0.01$), lipid-lowering treatment use tended to be lower ($p=0.05$). In a small number of patients (18%) who developed angiotensin-converting enzyme inhibitors intolerance, angiotensin-II receptor blocker therapy was given.

The echocardiographic parameters were generally similar between groups (Table 3). However, in deceased patients, while LVEF and septal s' wave were significantly lower, LV end-dia-

stolic volume, LV end-systole volume and IVCT were significantly higher. Moreover, the Tei index (0.64 ± 0.08 vs 0.71 ± 0.12 , respectively; $p=0.01$) was prominently higher in patients who died. Similarly, left atrium width was also significantly higher in patients who died. The diastolic duration tended to be higher in the group of living patients ($p=0.06$). However, there was no significant difference between the groups in terms of systolic duration ($p=0.95$) and diastolic to systolic duration ratio ($p=0.14$).

Survival and Prognostic Factors

At the last follow-up, the number of patients who had died was 66 (67%). The mean survival time of all patients was 59 (3-144) mos. In the Kaplan–Meier analysis, the overall survival was significantly longer in patients with LVEF $\geq$ 32.7% [90.6 (76.1–105.2) mons] vs [54.8 (43.3–66.3) mos]; $p<0.0001$, Figure 1]. Similarly, the patients with the Tei index

Table 1. Comparisons of the demographic, clinical and prognostic values of the DCM patients

Variable	Alive, n=32	Deceased, n=66	p
Age, yrs	59 $\pm$ 11	63 $\pm$ 11	0.11
Male/Female	9/23	25/41	0.37
Systolic BP, mmHg	135 $\pm$ 20	139 $\pm$ 20	0.34
Diastolic BP, mmHg	83 $\pm$ 14	85 $\pm$ 13	0.40
Heart rate, bpm	75 $\pm$ 10	78 $\pm$ 10	0.10
Body mass index, kg/m ²	28 $\pm$ 3	28 $\pm$ 7	0.89
Waist circumference, cm	96 $\pm$ 11	97 $\pm$ 17	0.90
Hypertension	9 (28)	27 (41)	0.27
Diabetes mellitus	8 (25)	10 (15)	0.27
Hyperlipidemia	9 (28)	14 (21)	0.46
Smoking	12 (37)	22 (33)	0.82
FC II/III	17/15	26/40	0.28
Survival time, mos	107 (86–144)	37 (5–103)	<0.01

Data are mean $\pm$ SD, median (25th–75th percentile), n/n, or n (%). BP, blood pressure; FC, functional class.

Table 2. Concomitant medications in deceased and surviving DCM patients

Medication	Alive, n=32	Deceased, n=66	p
ACEI	24 (75)	54 (81)	0.44
ARB	7 (21)	11 (17)	0.78
Beta-Blocker	43 (95)	94 (97)	0.96
ASA/ Clopidogrel	24 (75)	52 (78)	0.79
Lipid-lowering therapy	12 (37)	12 (18)	0.05
Aldosterone antagonist	24 (75)	51 (77)	0.80
Thiazide	10 (31)	28 (42)	0.25
Furoceramid	11 (34)	32 (48)	<0.01
Digoxin	3 (9)	9 (14)	0.51
Ivabradine	4 (12)	10 (15)	0.35
Nitrate	5 (16)	12 (18)	0.38

Data are n (%). ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-1 receptor blockers; ASA, acetylsalicylic acid.

Table 3. Echocardiographic characteristics

Variable	Alive, n=32	Deceased, n=66	p
LVEF, %	32.1 $\pm$ 3.5	28.5 $\pm$ 4.4	<0.01
LVEDV, cm ³	198 $\pm$ 60	239 $\pm$ 59	<0.01
LVEDD, mm	59.8 $\pm$ 3.3	63.9 $\pm$ 4.9	<0.01
LVESV, cm ³	134 $\pm$ 44	165 $\pm$ 45	<0.01
LVESD, mm	45.5 $\pm$ 1.9	48.6 $\pm$ 4.7	<0.01
Septal thickness, mm	12.0 $\pm$ 1.3	11.7 $\pm$ 1.5	0.15
Posterior wall, mm	11.1 $\pm$ 1.0	10.8 $\pm$ 1.3	0.10
Left atrium, mm	42.8 $\pm$ 4.7	45.4 $\pm$ 8.2	0.02
Systolic duration, ms	328 $\pm$ 40	329 $\pm$ 40	0.95
Diastolic duration, ms	483 $\pm$ 96	435 $\pm$ 97	0.06
Diastolic/systolic duration ratio	1.44 $\pm$ 0.28	1.32 $\pm$ 0.33	0.14
Mitral E wave, m/s	0.86 $\pm$ 0.26	0.83 $\pm$ 0.28	0.58
Mitral A wave, m/s	0.73 $\pm$ 0.26	0.81 $\pm$ 0.24	0.92
Mitral deceleration time, ms	199 $\pm$ 50	193 $\pm$ 58	0.46
Mitral E/A ratio	1.2 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.6	0.61
Septal e' wave, cm/s	4.4 $\pm$ 2.4	4.4 $\pm$ 2.2	0.96
Septal a' wave, cm/s	6.5 $\pm$ 3.7	6.2 $\pm$ 3.2	0.46
Septal e'/a' ratio	0.76 $\pm$ 0.35	0.70 $\pm$ 0.33	0.58
Septal E/e' ratio	16.8 $\pm$ 8.3	17.0 $\pm$ 6.2	0.80
Septal s' wave, cm/s	5.4 $\pm$ 1.1	4.8 $\pm$ 1.2	0.04
TDI-ET, ms	272 $\pm$ 39	259 $\pm$ 37	0.12
TDI-IVRT, ms	112 $\pm$ 13	112 $\pm$ 16	0.94
TDI-IVCT, ms	62 $\pm$ 11	70 $\pm$ 11	<0.01
TDI-Tei index	0.64 $\pm$ 0.08	0.71 $\pm$ 0.12	0.01

Data are mean $\pm$ SD. LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD-V, left ventricle end diastolic diameter – volume; LVESD-V, left ventricle end systolic diameter – volume; TDI-ET, pulse wave tissue doppler-derived ejection time; TDI-IVCT, pulse wave tissue doppler-derived isovolumic contraction time; TDI-IVRT, pulse wave tissue doppler-derived isovolumic relaxation time; TDI-Tei index, pulse wave tissue doppler-derived myocardial performance.

Table 4. Results of univariate and multivariate analyses and the Cox proportional hazard model regarding mortality

Characteristic	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
LVEF, %	0.88 (0.84-0.93)	<0.001	0.90 (0.85-0.95)	<0.001
LVESV, cm ³	1.010 (1.004-1.016)	0.001	1.006 (1.000-1.012)	0.04
LVEDV, cm ³	1.007 (1.002-1.012)	0.004		
TDI-IVCT, ms	1.035 (1.014-1.057)	0.001		
TDI-Tei Index	18.3 (2.5-136.8)	0.005		
FC	1.60 (0.96-2.67)	0.04		

FC, functional class; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV, left ventricular end diastolic volume; LVESV, left ventricular end systolic volume; TDI-IVCT, pulse wave tissue doppler-derived isovolumic contraction time; TDI-Tei index, pulse wave tissue doppler-derived myocardial performance.

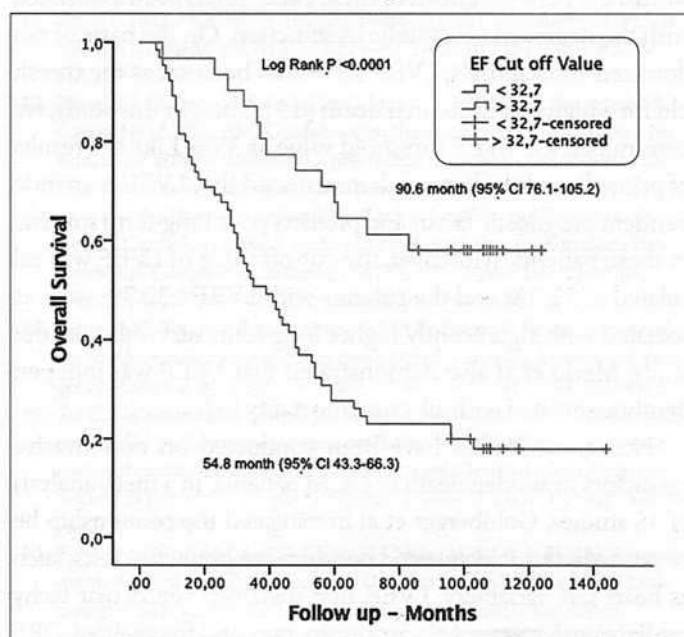
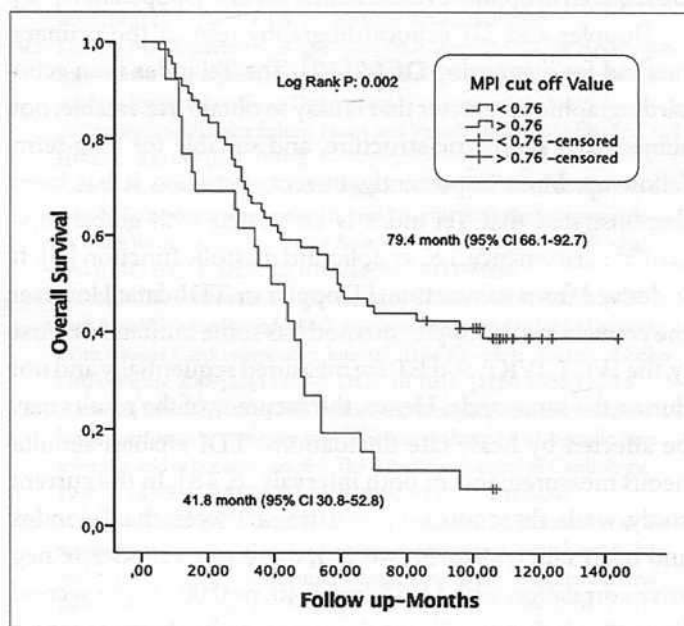
≤0.76 had prominently longer survival [79.4 (66.1–92.7) vs 41.8 (30.8–52.8) mos; $p=0.002$, Figure 2].

Additionally, prognostic risk factors were evaluated by univariate analysis (Table 4). According to this analysis LVEF ($p<0.001$), LV end-diastolic volume ($p=0.004$), LV end-systolic volume ($p=0.001$), FC ($p=0.04$), IVCT ($p=0.001$), the Tei index ($p=0.005$) were significantly associated with survival. However, no significant difference in long-term survival was noted regarding the septal s' wave ($p=0.14$), IVRT ($p=0.88$), ET ($p=0.16$), DT ($p=0.24$), E to A ratio ($p=0.23$), diastolic duration ($p=0.87$), systolic duration ($p=0.12$), and diastolic to systolic duration ratio ($p=0.82$). Subsequently, all significant prognostic factors were evaluated with multivariate analysis and the Cox proportional hazards model. LV end-systolic volume (odds ratio (OR) 1.006; 95% CI 1.000–1.012; $p=0.04$), and LVEF (OR 0.90; 95% CI 0.85–0.95; $p<0.001$) were independent prognostic factors and predicted worse long-term survival in DCM patients. Results of all multivariate survival analyses are presented in Table 4.

Discussion

In this study, we investigated current, echocardiographic markers associated with long-term survival and the prognostic significance of the Tei index in patients with non-ischemic DCM. Shorter life expectancy was associated with $LVEF \leq 32.7\%$ and the Tei index ≥ 0.76 . However, in the multivariate analysis, LVEF and LV end-systolic volume were predictors of long-term survival in DCM patients.

HF is a complex clinical syndrome with a high mortality rate [1]. Idiopathic DCM, a heart muscle disease, is one of the leading causes of HF with low EF. It is characterized by ventricular dilatation and systolic dysfunction in the absence

Figure 1. Kaplan–Meier median overall survival curves reflect the differences in survival rates relative to the cut-off LVEF values in DCM patients**Figure 2.** Kaplan–Meier median overall survival curves reflect the differences in survival rates relative to the TDI-Tei index values in DCM patients

of known abnormal loading conditions or significant coronary artery disease [1–3]. In recent decades, the survival of patients with DCM has improved in developed countries. The most important reasons for this are significant improvements in pharmacological therapy, e.g., angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, and in devices, e.g., implanted cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy. However, despite all these positive advances in the management of patients with DCM, it is still a major cause of mortality [4, 5, 14].

The major cause of cardiovascular death in DCM is ventricular arrhythmias secondary to progressive HF [14]. In other words, the poor prognosis of these patients has been associated with the degree of LV systolic dysfunction. On the basis of randomized clinical trials, LVEF $\leq 35\%$ has been set as the threshold for a high risk of sudden death [15]. Thus, in this study, we determined the LVEF threshold value as 35%. Like the results of prior clinical studies, we demonstrated that LVEF is an independent prognostic factor and predicts poor long-term survival in these patients. Moreover, the cut-off value of LVEF was calculated as 32.7%, and the patients with LVEF $\geq 32.7\%$ were associated with significantly higher long-term survival. Like our study, Merlo et al also demonstrated that LVEF was independently associated with all-cause mortality [5].

Numerous studies have been conducted on non-invasive predictors of sudden death in DCM patients. In a meta-analysis of 45 studies, Goldberger et al investigated the relationship between arrhythmic events and non-invasive predictive tests, such as heart rate variability, LVEF, non-sustained ventricular tachycardia, signal-averaged electrocardiogram, and fragmented QRS. These techniques provided only modest risk stratification for sudden cardiac death in non-ischemic DCM patients. Hence, they reported that combinations of these indicators, or new ones, are required to optimize risk stratification in this population [16].

Doppler and 2D echocardiography remain the primary method for diagnosing DCM [17]. The Tei index is an echocardiographic parameter that is easy to obtain, repeatable, not subject to a geometric structure, and suitable for long-term follow-up. More importantly, in recent studies, it has been demonstrated that Tei index is associated with global myocardial performance, i.e., systolic and diastolic function [6]. It is derived from conventional Doppler or TDI data. However, the conventional Doppler method has some limitations. Firstly, the IVCT, IVRT, and ET are measured sequentially and not during the same cycle. Hence, the accuracy of the results may be affected by heart rate fluctuations. TDI enables simultaneous measurements of both intervals [6, 18]. In the current study, while there was no correlation between the Tei index and heart rate ($r=+0.15$, $p=0.22$), there was a moderate negative correlation with LVEF ($r=-0.40$, $p<0.001$). The second limitation is that significant changes in preload may cause significant alterations in the conventional Tei index. However, TDI is relatively independent of the volume loading condition [19, 20]. Moreover, Düzenli et al suggested that TDI-Tei index has a stronger correlation with LVEF and FC than the conventional Tei index [21, 22]. It has been shown that the Tei index has a prognostic value in patients with DCM [10, 23, 24]. In our study, the Tei index was significantly higher in the patients who died and associated with mortality. This result was related to the significantly prolonged IVCT and prominently shortened but non-significant ET. Moreover, the patients with a Tei index ≥ 0.76 had worse long-term sur-

vival. These results were also consistent with the results of other research conducted on patients with HF [6, 25, 26].

Compared to the LVEF, the Tei index is much less affected by pre-and after-load, location of sample volume, and poor image quality. More importantly, the interobserver variability in the Tei index measurements is lower than that of the LVEF measurement [27]. In the current study, while there was a moderately negative correlation between the Tei index and LVEF ($r=-0.30$, $p=0.004$), there was a moderately positive correlation between the Tei index and LV end-diastolic volume ($r=+0.28$, $p=0.03$). Moreover, although there was a significant association between the Tei index and mortality in the univariate analysis, only LVEF and LV end-systolic volume were associated with mortality in the multivariate analysis. In addition, the patients with LVEF $\leq 32.7\%$ and the Tei index ≥ 0.76 had prominently worse long-term survival. As in the current study, Dujardin et al showed that the Tei index, an independent prognostic factor for mortality, is prominently correlated with EF and ventricular volumes, and values ≥ 0.77 are associated with higher long-term mortality [10]. Similarly, Möller et al. suggested that the Tei index was correlated with LVEF and associated with an increased cardiac death risk and LV dilatation. Moreover, they reported that the patients with a Tei index ≥ 0.63 and LVEF $\leq 40\%$ were significantly associated with poor overall survival [28]. Similar to our results, Szymanski et al. also found that the Tei index ≥ 0.55 , LVEF $\leq 40\%$ and LV end-systolic volume >65 ml were associated with the risk of cardiac death [29]. Despite all these studies, the threshold value of the Tei index associated with poor outcomes is still unclear. In addition, more studies are needed to determine the prognostic value of the combination of the Tei index and EF, which is the most important result of our study.

There are several limitations to our study. Firstly, the small size of our study limits its statistical power, since we applied strict non-inclusion criteria for the study. Secondly, this study cannot comment on the effects of changes in data during follow-up. Thirdly, the patient's volume status was not considered. Fourthly, our findings reflect the situation only in DCM patients with non-ischemic HF.

Conclusions

This study showed that the Tei index was significantly associated with all-cause mortality. Moreover, patients with low LVEF ($\leq 32.7\%$) and high TDI-Tei index (≥ 0.76) had a much shorter life expectancy. In conclusion, we suggest that the Tei index may be a useful echocardiographic marker to predict long-term survival with LVEF in DCM patients.

Funding

No funding was received for this study.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 10/09/2022

REFERENCES

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2016;37(23):1850–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
- Mozaaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
- Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, Stolfo D, Zecchin M, Barbati G et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(3):317–24. DOI: 10.1002/ejhf.16
- Merlo M, Cannata A, Pio Loco C, Stolfo D, Barbati G, Artico J et al. Contemporary survival trends and aetiological characterization in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(7):1111–21. DOI: 10.1002/ejhf.1914
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 1995;26(6):357–66. PMID: 8558414
- Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: A new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2002;15(9):864–8. DOI: 10.1067/mje.2002.120892
- Karabacak M, Dogan A, Tayyar S, Ozyaydin M, Erdogan D. Carvedilol and nebivolol improve left ventricular systolic functions in patients with non-ischemic heart failure. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15(4):271–6. DOI: 10.5152/akd.2014.5337
- Erdogan D, Tayyar S, Uysal BA, Icli A, Karabacak M, Ozyaydin M et al. Effects of Allopurinol on Coronary Microvascular and Left Ventricular Function in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(6):721–7. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.04.005
- Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 1998;82(9):1071–6. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00559-1
- McMahon CJ, Nagueh SF, Eapen RS, Dreyer WJ, Finkelshtyn I, Cao X et al. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. *Heart*. 2004;90(8):908–15. DOI: 10.1136/hrt.2003.020966
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo 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
- Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation*. 1980;62(5):1054–61. DOI: 10.1161/01.CIR.62.5.1054
- Castelli G, Fornaro A, Ciaccheri M, Dolara A, Troiani V, Tomberli B et al. Improving Survival Rates of Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in Tuscany Over 3 Decades: Impact of Evidence-Based Management. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(5):913–21. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000120
- Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(18):1879–89. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.021
- Jan MF, Tajik AJ. Modern Imaging Techniques in Cardiomyopathies. *Circulation Research*. 2017;121(7):874–91. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.309600
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
- Correale M, Totaro A, Ieva R, Brunetti ND, Di Biase M. Time intervals and myocardial performance index by tissue Doppler imaging. *Internal and Emergency Medicine*. 2011;6(5):393–402. DOI: 10.1007/s11739-010-0469-3
- Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: Correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1997;10(2):169–78. DOI: 10.1016/S0894-7317(97)70090-7
- Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J, Kim H-C, Kim H-S, Oh B-H et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):474–80. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)88335-0
- Gaibazzi N, Petrucci N, Ziacchi V. Left Ventricle Myocardial Performance Index Derived Either By Conventional Method or Mitral Annulus Tissue-Doppler: A Comparison Study in Healthy Subjects and Subjects with Heart Failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1270–6. DOI: 10.1016/j.echo.2005.06.006
- Duzenli MA, Ozdemir K, Aygün N, Soyulu A, Aygün MU, Gök H. Comparison of myocardial performance index obtained either by conventional echocardiography or tissue Doppler echocardiography in healthy subjects and patients with heart failure. *Heart and Vessels*. 2009;24(1):8–15. DOI: 10.1007/s00380-008-1069-2
- Kim W-H, Otsuji Y, Yuasa T, Minagoe S, Seward JB, Tei C. Evaluation of right ventricular dysfunction in patients with cardiac amyloidosis using tei index. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(1):45–9. DOI: 10.1016/j.echo.2003.09.006
- Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rocha MOC. Left Atrial Volume Provides Independent Prognostic Value in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):82–8. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.015
- Stack RS, Lee CC, Reddy BP, Taylor ML, Weissler AM. Left ventricular performance in coronary artery disease evaluated with systolic time intervals and echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 1976;37(3):331–9. DOI: 10.1016/0002-9149(76)90280-0
- Meric M, Yesildag O, Yuksel S, Soyulu K, Arslanoglu M, Dursun I et al. Tissue doppler myocardial performance index in patients with heart failure and its relationship with haemodynamic parameters. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(6):1057–64. DOI: 10.1007/s10554-014-0449-1
- Bennett S, Wong CW, Griffiths T, Stout M, Khan JN, Duckett S et al. The prognostic value of Tei index in acute myocardial infarction: a systematic review. *Echo Research & Practice*. 2020;7(4):49–58. DOI: 10.1530/ERP-20-0017
- Møller JE, Søndergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. The Doppler Echocardiographic Myocardial Performance Index Predicts Left-Ventricular Dilation and Cardiac Death after Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2001;95(2):105–11. DOI: 10.1159/000047355
- Szymański P, Rezler J, Stec S, Budaj A. Long-term prognostic value of an index of myocardial performance in patients with myocardial infarction. *Clinical Cardiology*. 2002;25(8):378–83. DOI: 10.1002/clc.4950250807

Tufan Gunay, Selvi Cosar Oztas

Health Sciences University, Bursa City Hospital, Department of Cardiology, Bursa, Turkey

LEFT ATRIAL MECHANICAL FUNCTION AND STIFFNESS IN PATIENTS WITH PREMATURE VENTRICULAR CONTRACTION: A SPECKLE TRACKING STUDY

Aim	Ventricular extrasystole (PVC) is characterized by premature ventricular depolarization and is associated with increased risk of arrhythmias and structural heart disease. This study aimed to investigate the association between the PVC burden and left atrial (LA) function in individuals without known cardiac disease.
Material and methods	A cross-sectional study was conducted on 102 patients with PVCs who were admitted to a cardiology clinic. Transthoracic echocardiography was used to assess left ventricle (LV) parameters, including LV mass, LV ejection fraction (LVEF), LV global longitudinal strain (LVGLS), and LA function was evaluated using strain imaging. The PVC burden was categorized into three groups: <10%, 10–20%, and >20%.
Results	Changes in LV dimensions and LV mass index were associated with the groups with the PVC burden with 10–20%, and >20%. but differences in LVEF and LVGLS were not significant. Mean E/e' increased as the PVC burden increased ($p<0.001$). The mean global LA peak strain decreased as the PVC burden increased ($p<0.001$), while other mean LA measurements increased as the PVC burden increased ($p<0.001$). A higher PVC burden was associated with impaired LA function, as indicated by decreased global LA peak strain (PVC burden <10%=38.1±3.2 vs. PVC burden 10–20%=32.4±3.2 vs. PVC burden >20%=27.7±2.6, in all groups $p<0.001$) and with increased LA stiffness (PVC burden <10%=18.6±3.2 vs. PVC burden 10–20%=27.5±5.5 vs. PVC burden >20%=39.0±7.9, in all groups $p<0.001$). A strong negative correlation was found between global LA peak strain and LA stiffness ($r=-0.779$, $p<0.001$).
Conclusion	In individuals without known cardiac disease, a higher PVC burden was associated with impaired LA function, indicated by increased E/e', decreased LA strain, and increased LA stiffness. These findings suggest that PVC burden may contribute to LA dysfunction, potentially increasing the risk of cardiovascular events.
Keywords	Premature ventricular contraction; left atrial function; strain imaging; echocardiography
For citations	Tufan Gunay, Selvi Cosar Oztas. Left Atrial Mechanical Function And Stiffness In Patients With Premature Ventricular Contraction: A Speckle Tracking Study. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):84–90. [Russian: Туфан Гюнай, Сельви Косар Озтас. Механическая функция и жесткость левого предсердия у пациентов с преждевременным сокращением желудочков по данным speckle tracking эхокардиографии. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):84–90].
Corresponding author	Tufan Günay. E-mail: drtufangunay@gmail.com

Introduction

Premature ventricular complex (PVC) refers premature ventricular depolarization, characterized by the initiation of ventricular electrical activation earlier than expected in the cardiac cycle [1]. PVCs are an indicator of significant risk in cases of structural heart disease and can be a trigger for life-threatening arrhythmias. In healthy individuals, a PVC rate exceeding 10% of total beats in a 24-hour rhythm recording may lead to exertional dyspnea, while a PVC rate surpassing 20% can potentially contribute to left heart failure or an increase the risk of sudden death [2–4]. Therefore, it is essential to monitor patients with PVCs and, if necessary, develop treatment plans.

In a healthy heart, the electrical impulses propagate smoothly and in a synchronized manner within the ventricles,

ensuring an effective contraction. However, PVC can alter the normal ventricular electrical activation pattern, leading to a disruption in intraventricular synchrony. This disruption can lead to impaired left ventricular (LV) function, impacting ventricular systolic performance and overall hemodynamics [5]. Several conventional echocardiographic studies have reported LV enlargement associated with frequent PVCs in patients without structural heart disease [6–8]. Novel studies have shown that strain imaging by deformation analysis could be superior to traditional echocardiographic parameters for the evaluation of myocardial contractile functions [9].

PVCs are thought to play a role in the development of left atrial (LA) dysfunction, which is consistent with observed mechanical, electrical, and structural changes associated with

LA remodeling [10, 11]. Nevertheless, the impact of PVCs on LA function has not been specifically investigated using strain imaging through deformation analysis. This study aimed to examine the correlation between the presence of PVCs and LA function in patients admitted to the hospital due to palpitations, with no known underlying structural heart disease.

Material and methods

Following the principles set forth in the Declaration of Helsinki, this cross-sectional study was conducted between January 2020 and December 2022 at the Department of Cardiology, Bursa City Hospital, Bursa, Turkey. The informed consent of all subjects was obtained, and the study received approval from the local ethics committee (registration number: KAEK 2022-18/8).

Study Population

The 24-hour rhythm Holter findings of 438 patients who were admitted with palpitations during the study period were evaluated. Exclusion criteria were presence of structural heart disease, valvular heart disease, ischemic heart disease, heart failure, myocarditis, pericarditis, cardiomyopathy, sustained ventricular or supraventricular tachycardias, and use of anti-arrhythmic drugs. After the exclusion process, the analysis included 102 patients with PVCs.

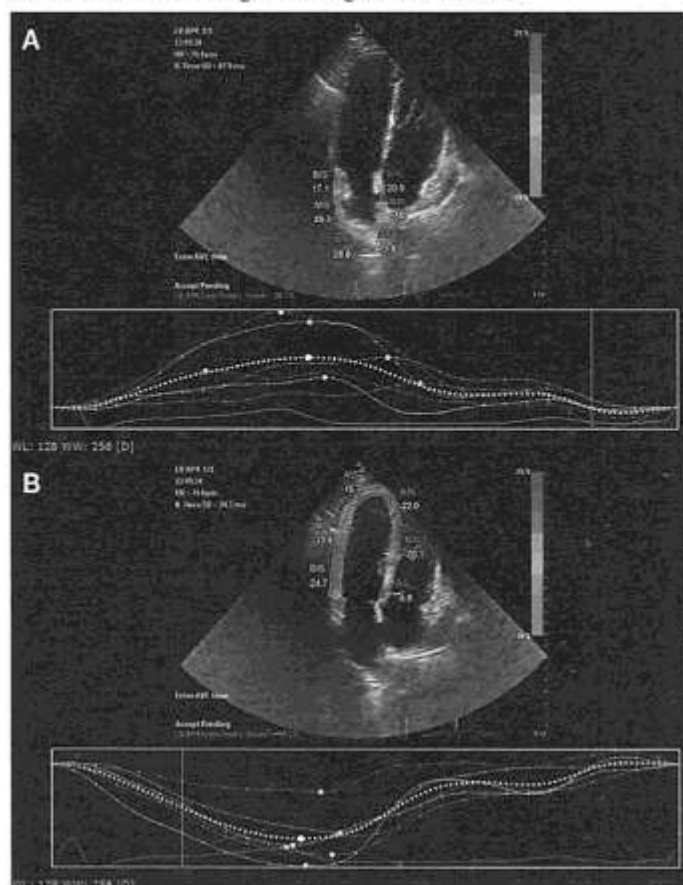
Each patient's baseline LV systolic, diastolic, and detailed LA function was assessed by transthoracic echocardiography. Demographic, clinical, and imaging data were extracted from electronic records. 12-hour fasting venous blood samples were collected during outpatient evaluation to provide biochemical data. All samples were analyzed in the same laboratory with the same device.

Conventional Transthoracic Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed on all patients using the Philips EPIQ 7 Echocardiography device (Philips Healthcare, Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, The Netherlands). Parasternal long and short-axis views and apical four, two-chamber, and long-axis views were recorded according to the recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging [12]. The Simpson biplane method was used to calculate LV ejection fraction (LVEF). LV mass (LVM), LV mass index (LVMI), and relative wall thickness (RWT), which is the ratio of LV posterior wall thickness to LV internal dimension at end-diastole (LVDd) were also calculated. The biplane area-length method was used to calculate the LA volume (LAV) and the LA volume index (LAVI) [13].

The study utilized standard Doppler imaging to determine the ratio of peak early (E) to late (A) diastolic LV filling velocity, as well as the E wave deceleration

Figure 1. Examples of strain measurements.
A – LA strain. B – LV global longitudinal strain



time. The timings of mitral and aortic valve opening and closing were defined using a pulsed-wave Doppler tracing of the mitral inflow and LV outflow. Tissue Doppler parameters e' and a' were measured in both the lateral wall and septum. The E/e' ratio was manually calculated. Special attention was given to minimize interference from myocardial tissue and extracardiac structures, thus ensuring acquisition of reliable data for generating high-quality gray-scale images.

Left Atrial and Left Ventricular Deformation by 2-Dimensional Speckle Tracking

The records of apical 4 chamber views were reviewed off-line and used to calculate endocardial global LA and LV longitudinal strains. All views were recorded during three consecutive beats, and the frame rate was set higher than 60 fps. Analysis was performed with QLAB Enhanced Quantitation Software version 7.1 (Philips Healthcare, Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, The Netherlands).

The software automatically generated an epicardial LA silhouette that delineated a region of interest consisting of six segments, followed by automated segment tracking. After tracking, the LA strain pattern is characterized by a dominant upward sloping wave, peaking at the end of ventricular systole, followed by a downward sloping wave to

baseline (Figure 1A). The ratio of E/e' to peak LA strain has been used as an estimate of LA stiffness.

The LV endocardium was selected as the region of interest (ROI), and the width of ROI was set between 5 and 10 mm. The endocardium was traced manually. A Philips EPIQ 7 Echocardiography device (Philips Healthcare, Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, The Netherlands) was used to calculate endocardial left ventricle global longitudinal strain (LVGLS) (Figure 1B). Longitudinal strain is the percentage shortening of a ROI relative to its original length, expressed as a negative percentage [14].

Statistical Analysis

All data were analyzed with STATA/MP v.16 software (StataCorp LLC, College Station, TX, USA). Numerical data that were determined to be normally distributed based on the results of Kolmogorov-Smirnov tests are presented as mean±standard deviation (SD), while non-normally distributed variables are presented as median (25th-75th quartiles). Accordingly, ANOVA tests (post-hoc analysis: Bonferroni test) or Kruskal Wallis H test (post-hoc analysis: Dunn's test) were used for comparisons between respective PVC groups. Categorical variables are presented as numbers and percentages, and comparisons between groups were performed using Chi-square and

Fisher exact tests. Among the numerical parameters, the relationship between global LA peak strain and LA stiffness with patient characteristics, laboratory data, and echocardiographic findings was evaluated using the Pearson correlation analysis. For all statistical analyses, significance was accepted at $p < 0.05$.

Results

The study population consisted of 102 patients, including 59 (57.8%) males, and with a mean age of 43.5 ± 9.7 yrs. The detailed, basic characteristics of the study population are shown in Table 1. The patients were grouped according to their PVC burden: Group 1, PVC burden $< 10\%$, $n = 31$ (30.4%); Group 2, PVC burden 10–20%, $n = 33$ (32.4%); Group 3, PVC burden $> 20\%$, $n = 38$ (37.3%). There were no significant differences in demographic characteristics and laboratory findings between the groups (Table 1).

Mean LV end-diastolic diameter (LVEDd), mean LV end-systolic diameter (LVESd), mean LVMI, mean IVS, and mean PW levels were lower in Group 1 with PVC burden $< 10\%$ compared to the other groups ($p < 0.05$). These values did not differ significantly between Group 2 with PVC burden 10–20% and Group 3 with PVC burden $> 20\%$ ($p > 0.05$). Mean E/e' increased as the PVC burden increased ($p < 0.001$). The mean global LA peak strain decreased as

Table 1. Demographic characteristics and laboratory findings of the groups based on the PVC burden

Variable	Total population n=102	PVC burden			P
		Group 1, $< 10\%$, n=31	Group 2, 10–20%, n=33	Group 3, $> 20\%$, n=38	
Age, years	43.5 ± 9.7	44.2 ± 9.2	42.2 ± 10.4	43.7 ± 9.1	0.128
BMI, kg/m ²	24.8 ± 3.2	24.5 ± 2.3	24.9 ± 3.1	25.1 ± 3.6	0.406
Male gender	59 (57.8)	18 (58.1)	19 (57.6)	22 (57.9)	0.999
Smoking	34 (33.3)	13 (41.9)	11 (33.3)	10 (26.3)	0.405
SBP	132.8 ± 14.2	122.8 ± 11.5	133.4 ± 13.8	132.3 ± 15.2	0.317
DBP, mmHg	73.8 ± 7.6	73.3 ± 8.3	74.2 ± 7.1	73.7 ± 7.2	0.270
Glucose, mg/dl	115.2 ± 32.5	122.2 ± 36.1	118 ± 36.8	107.1 ± 23.3	0.129
UREA, mg/dl	37.9 ± 11.5	35.6 ± 8.0	38.2 ± 12.0	39.5 ± 13.4	0.376
Creatinine, mg/dl	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.078
Hemoglobin, g/dl	13.2 ± 1.2	13.3 ± 0.9	13.2 ± 1.4	13.1 ± 1.1	0.672
Sodium, mEq/l	138.0 ± 6.8	137.5 ± 5	137.2 ± 8.3	139.2 ± 6.6	0.411
Potassium, mEq/l	4.5 ± 0.5	4.6 ± 0.4	4.4 ± 0.5	4.4 ± 0.4	0.354
Calcium, mg/dl	8.7 ± 0.2	8.7 ± 0.2	8.6 ± 0.2	8.7 ± 0.2	0.083
Cholesterol, mg/dl	231.2 ± 41.2	227 ± 41.3	242.2 ± 32.3	225.2 ± 46.8	0.176
LDL, mg/dl	137.6 ± 36.5	137.3 ± 33.7	136.3 ± 30.3	137.7 ± 41.5	0.845
HDL, mg/dl	42.9 ± 10.0	44.6 ± 11.3	41.7 ± 7.3	42.5 ± 10.9	0.484

Categorical variables are number (percentage). Numerical variables are mean±standard deviation. P-values represent the ANOVA test. Since no difference was detected between the groups, the results of the post hoc analysis were not presented. BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

Table 2. Echocardiography findings between the groups based on the PVC burden

Variable	All population n=102	PVC burden			P
		Group 1, <10%, n=31	Group 2, 10-20% n=33	Group 3, >20% n=38	
LVEF, %	59.1±4.1	58.7±3.9	59.1±4.5	59.5±4.1	0.767
LVEDd, mm	45.7±3.4	42.6±2.4bc	46.3±2.5a	47.7±3.1a	<0.001*
LVESd, mm	25.5±3.6	22.7±2.4bc	26.0±3.1a	27.4±3.5a	<0.001*
LVMI, g/m ²	83.4±19.9	67.3±13.7bc	89.1±17.2a	91.7±18.9a	<0.001*
IVS, mm	10.1±1.2	9.5±0.9bc	10.2±1.3a	10.6±1.2a	<0.001*
PW, mm	9.0±1.4	8.1±1.1bc	9.2±1.5a	9.6±1.3a	<0.001*
E, cm/sec	83.8±15	82.8±15.7	83.5±12.2	84.9±16.8	0.844
A, cm/sec	67.2±14.3	70.7±17	63.7±14.6	67.3±11	0.149
E/A ratio	1.3±0.4	1.2±0.4	1.4±0.3	1.3±0.4	0.358
e', cm/sec	9.7±2.2	11.9±2bc	9.6±1.4ac	8.0±0.8ab	<0.001
a', cm/sec	10.5±2.7	9.4±2.2c	9.8±2.5c	11.8±3.0ab	0.003
s', cm/sec	10.3±2	10.6±1.6	10.6±2.1	9.8±2.0	0.103
E/e' ratio	9.0±2.2	7.0±1.1bc	8.8±1.5ac	10.7±2.1ab	<0.001
LVGLS	-21.2±1.7	-21.3±1.6	-21.2±1.6	-20.9±1.7	0.409
LA diameter, mm	35.5±4.7	30.5±2.6bc	35.3±2.2ac	39.7±3.3ab	<0.001
LA maximal volume index	32.9±4.4	28.1±2.0bc	32.6±2.8ac	37.0±2.5ab	<0.001
LA pre-A volume index	20.3±2.7	17.5±1.3bc	19.7±1.8ac	23.1±1.0ab	<0.001
LA minimal volume index	13.8±2.5	11.2±1.1bc	13.1±1.2ac	16.4±1.4ab	<0.001
Global LA peak strain, %	32.4±5.2	38.1±3.2bc	32.4±3.2ac	27.7±2.6ab	<0.001
LA stiffness, %	29.1±8.3	18.6±3.2bc	27.5±5.5ac	39.0±7.9ab	<0.001
LVEF, %	59.1±4.1	58.7±3.9	59.1±4.5	59.5±4.1	0.767
LVEDd, mm	45.7±3.4	42.6±2.4bc	46.3±2.5a	47.7±3.1a	<0.001*
LVESd, mm	25.5±3.6	22.7±2.4bc	26.0±3.1a	27.4±3.5a	<0.001*
LVMI, g/m ²	83.4±19.9	67.3±13.7bc	89.1±17.2a	91.7±18.9a	<0.001*
IVS, mm	10.1±1.2	9.5±0.9bc	10.2±1.3a	10.6±1.2a	<0.001*
PW, mm	9.0±1.4	8.1±1.1bc	9.2±1.5a	9.6±1.3a	<0.001*
E, cm/sec	83.8±15	82.8±15.7	83.5±12.2	84.9±16.8	0.844
A, cm/sec	67.2±14.3	70.7±17	63.7±14.6	67.3±11	0.149
E/A ratio	1.3±0.4	1.2±0.4	1.4±0.3	1.3±0.4	0.358
e', cm/sec	9.7±2.2	11.9±2bc	9.6±1.4ac	8.0±0.8ab	<0.001
a', cm/sec	10.5±2.7	9.4±2.2c	9.8±2.5c	11.8±3.0ab	0.003
s', cm/sec	10.3±2	10.6±1.6	10.6±2.1	9.8±2.0	0.103
E/e' ratio	9.0±2.2	7.0±1.1bc	8.8±1.5ac	10.7±2.1ab	<0.001
LVGLS	-21.2±1.7	-21.3±1.6	-21.2±1.6	-20.9±1.7	0.409
LA diameter, mm	35.5±4.7	30.5±2.6bc	35.3±2.2ac	39.7±3.3ab	<0.001
LA maximal volume index	32.9±4.4	28.1±2.0bc	32.6±2.8ac	37.0±2.5ab	<0.001
LA pre-A volume index	20.3±2.7	17.5±1.3bc	19.7±1.8ac	23.1±1.0ab	<0.001
LA minimal volume index	13.8±2.5	11.2±1.1bc	13.1±1.2ac	16.4±1.4ab	<0.001
Global LA peak strain, %	32.4±5.2	38.1±3.2bc	32.4±3.2ac	27.7±2.6ab	<0.001
LA stiffness, %	29.1±8.3	18.6±3.2bc	27.5±5.5ac	39.0±7.9ab	<0.001

Data are mean±SD. P-values represent the ANOVA test. a, b, and c represent the groups that showed significant differences in the post-hoc analyses. a: p<0.05 vs. Group 1, b: p<0.05 vs. Group 2, c: p<0.05 vs. Group 3. LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDd, left ventricle end diastolic diameter; LVESd, left ventricle end systolic diameter; LVMI, left ventricle mass index; IVS, interventricular septum; PW, posterior wall; E, peak early diastolic filling velocity; A, peak late diastolic filling velocity; e', peak early diastolic velocity at the mitral annulus; a', peak late diastolic velocity at the mitral annulus; s', peak systolic velocity of the mitral annulus; LA, left atrium; LVGLS, LV global longitudinal strain.

the PVC burden increased (p<0.001), while other mean LA measurements increased as the PVC burden increased (p<0.001) (Table 2).

In all patients, moderate negative correlations were found between global LA peak strain and LVEDd (r = -0.503,

p<0.001) and between global LA peak strain and LVESd (r = -0.501, p<0.001). A mild negative correlation was found with LVGLS levels (r = -0.231, p=0.020). A strong negative correlation was found between global LA peak strain and LA stiffness (r = -0.779, p <0.001) (Table 3).

Table 3. Correlations of global LA peak strain and LA stiffness with patient characteristics, laboratory data, and echocardiographic findings

Variables	Global LA peak strain (%)		LA stiffness	
	r	p	r	p
Age	0.119	0.233	-0.086	0.391
BMI	-0.375	<0.001	0.315	0.001
SBP	-0.129	0.197	0.010	0.924
DBP	-0.038	0.704	-0.038	0.703
Glucose	0.122	0.223	-0.094	0.346
UREA	0.071	0.476	-0.096	0.338
Creatinine	-0.178	0.173	0.165	0.198
Hemoglobin	0.104	0.298	-0.006	0.954
Sodium	-0.058	0.562	0.093	0.353
Potassium	0.197	0.208	-0.185	0.163
Calcium	0.177	0.275	-0.088	0.380
cholesterol	0.122	0.302	-0.065	0.517
LDL	0.102	0.310	-0.067	0.506
HDL	0.098	0.327	-0.005	0.961
LVEF	-0.076	0.447	0.103	0.302
LVEDd	-0.503	<0.001	0.505	<0.001
LVESd	-0.501	<0.001	0.502	<0.001
LVMI	-0.383	<0.001	0.396	<0.001
IVS	-0.284	0.004	0.316	0.001
PW	-0.374	<0.001	0.379	<0.001
E	0.060	0.548	0.381	<0.001
A	0.135	0.175	-0.145	0.146
EA	-0.051	0.608	0.285	0.004
e'	0.668	<0.001	-0.711	<0.001
a'	-0.271	0.006	0.265	0.007
s'	0.194	0.110	-0.154	0.122
E/e'	-0.511	<0.001	0.919	<0.001
LVGLS	-0.231	0.020	0.307	0.002
LA diameter	-0.647	<0.001	0.546	<0.001
LA maximal volume index	-0.603	<0.001	0.621	<0.001
LA pre-A volume index	-0.645	<0.001	0.649	<0.001
LA minimal volume index	-0.610	<0.001	0.687	<0.001
LA stiffness	-0.779	<0.001	-	-

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDd, left ventricle end diastolic diameter; LVESd, left ventricle end systolic diameter; LVMI, left ventricle mass index; IVS, interventricular septum; PW, posterior wall; E, peak early diastolic filling velocity; A, peak late diastolic filling velocity; e', peak early diastolic velocity of the mitral annulus; a', peak late diastolic velocity of the mitral annulus; s', peak systolic velocity of the mitral annulus; LA, left atrium; LVGLS, LV global longitudinal strain.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to report the association between the PVC burden and LA function in healthy individuals. A higher PVC burden was associated with more impaired LA function. Furthermore, this

association was observed without any significant difference in the LVGLS.

PVCs, which can occur in patients both with and without structural heart disease, are often asymptomatic [15, 16]. If the frequency of PVCs increase significantly, it can potentially lead to cardiomyopathy, a condition characterized by abnormalities in the structure and function of the heart muscle [17]. Furthermore, an elevated frequency of PVCs is associated with higher mortality rates among patients with LV systolic failure and congestive heart failure [3, 16]. Therefore, monitoring and managing PVC frequency is crucial for identifying any potential progression towards cardiomyopathy and for initiating appropriate interventions to prevent further cardiac complications.

Several studies have presented evidence supporting an association between frequent PVCs and impaired LV and LA function [18, 19]. This can result in a shortened diastolic filling time and, thus, impact overall cardiac function [5]. Frequent PVCs can disrupt the normal electrical conduction system of the heart, leading to an interruption in the synchronization of ventricular contraction. Ventricular desynchrony caused by frequent PVCs has been proposed as a possible pathogenic mechanism in LV dysfunction [19]. In addition, the phenomenon of a giant "a" wave, which occurs due to the premature and sudden closure of the mitral valve caused by frequent PVCs, can lead to LA dilatation. In an experimental study conducted on dogs, it was observed that rapid right ventricular stimulation with a 1:1 ventriculoatrial passage led to the occurrence of giant systolic pulmonary vein reflux. Furthermore, even with just 5 min of rapid right ventricular stimulation, an increase in LV end-diastolic pressure, pulmonary capillary wedge pressure, and LA dilatation was detected [20]. These findings were supported by animal experiments involving induced ectopic beats that provided evidence of the adverse effects of PVC on LV function [21, 22]. In addition to systolic dysfunction, diastolic dysfunction can occur as a result of PVCs, further worsening LV function [23]. In line with these findings, our study revealed a positive correlation between the PVC burden and the E/e' ratio, which is indicative of impaired relaxation and elevated LV filling pressure. As the PVC burden increased, the E/e' ratio correspondingly increased, suggesting a potential association between the PVC burden and altered LV diastolic function.

We also found that LVEDd and LVESd were associated with the PVC burden. This is consistent with previous studies that used conventional methods [6, 7]. However, this association was observed specifically in patients with a PVC burden exceeding 10%. A higher PVC burden was associated with a higher LVMI, but changes in LVEF and LVGLS were not significant. These findings align with previous studies suggesting that PVCs contribute to alterations in LV

contractility, even while the LVEF is unchanged [23, 24]. Also, a higher PVC burden was associated with a higher LAVI. A previous study of patients with normal LVEF revealed an association between PVCs and LA enlargement [10]. Another study of individuals without known structural heart disease demonstrated that frequent PVCs were associated with a larger LA volume and a trapezoidal LA shape. These findings suggest that the observed changes in the LA may represent LA remodeling in response to increased LV filling pressure [25]. Furthermore, these findings indicate that patients with a high frequency of PVCs may experience impaired LA function and dilatation, even in the presence of preserved LVEF.

Previous studies have demonstrated that LA stiffness is increased in patients with diastolic dysfunction or atrial fibrillation. Furthermore, LA stiffness has been found to have a significant correlation with LA volume indices [26, 27]. To the best of our knowledge, there is currently a lack of studies specifically evaluating LA strain in patients with PVCs. LA strain measurements have demonstrated that there is impairment in LA deformation even before patients exhibit overt cardiac hemodynamic deterioration. We found that a higher PVC burden was associated with lower global LA peak strain and LA stiffness. Global LA peak strain and LA stiffness levels were not found to be associated with LVEF, but they showed a mild correlation with LVGLS.

Hence, it is plausible that individuals without any underlying disease and with normal LVEF may experience impaired LA mechanical function because of PVC burden. This impairment in LA function could potentially increase their risk of cardiovascular events, including atrial arrhythmias or stroke.

The most notable limitation of our study was the small sample size, which may have limited the generalizability of our findings. The study did not include long-term follow-up of the patients to assess the development of arrhythmias or evaluate the prognostic implications of impaired LA function. The identification of impaired LA function, characterized by increased LA volume indices potentially offers valuable prognostic information.

Conclusion

This study suggests that a higher PVC burden is associated with impaired LA function in individuals with no known cardiac disease. These findings highlight the importance of monitoring and managing PVCs to prevent further cardiac complications and to identify individuals at risk for cardiovascular events.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 03/08/2023

REFERENCES

1. Lee A, Walters TE, Gerstenfeld EP, Haqqani HM. Frequent Ventricular Ectopy: Implications and Outcomes. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(1):178–90. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.09.009
2. Simpson RJ, Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Heart Journal*. 2002;143(3):535–40. DOI: 10.1067/mhj.2002.120298
3. Ephrem G, Levine M, Friedmann P, Schweitzer P. The Prognostic Significance of Frequency and Morphology of Premature Ventricular Complexes during Ambulatory Holter Monitoring: Prognostic Significance of Multiform PVCs. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2013;18(2):118–25. DOI: 10.1111/anec.12010
4. Winkens RAG, Höppener PF, Kragten JA, Verburg MP, Crebolder HFJM. Are premature ventricular contractions always harmless? *European Journal of General Practice*. 2014;20(2):134–8. DOI: 10.3109/13814788.2013.859243
5. Delgado V, Ypenburg C, Van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA et al. Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony by Speckle Tracking Strain Imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(20):1944–52. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.02.040
6. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, Fukaya H, Kurokawa S, Kiryu M et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart*. 2009;95(15):1230–7. DOI: 10.1136/hrt.2008.159558
7. Kanei Y, Friedman M, Ogawa N, Hanon S, Lam P, Schweitzer P. Frequent Premature Ventricular Complexes Originating from the Right Ventricular Outflow Tract Are Associated with Left Ventricular Dysfunction: RVOT PVCs and LV Dysfunction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2008;13(1):81–5. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2007.00204.x
8. Barutcu A, Gazi E, Temiz A, Bekler A, Altun B, Kırılmaz B et al. Assessment of left-atrial strain parameters in patients with frequent ventricular ectopic beats without structural heart disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(6):1027–36. DOI: 10.1007/s10554-014-0423-y
9. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography - Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews*. 2009;5(2):133–48. DOI: 10.2174/157340309788166642
10. Park Y, Kim S, Shin J, Oh AR, Shin EJ, Lee JH et al. Frequent Premature Ventricular Complex Is Associated with Left Atrial Enlargement in Patients with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014;37(11):1455–61. DOI: 10.1111/pace.12447
11. Ribeiro WN, Yamada AT, Grupi CJ, Silva GTD, Mansur AJ. Premature atrial and ventricular complexes in outpatients referred from a primary care facility. *PLOS ONE*. 2018;13(9):e0204246. DOI: 10.1371/journal.pone.0204246
12. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1–11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184
13. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P et al. Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography*. 2006;7(2):79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014

14. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;18(8):833–40. DOI: 10.1093/ehjci/jex140
15. Katritsis DG, Siontis GCM, Camm AJ. Prognostic Significance of Ambulatory ECG Monitoring for Ventricular Arrhythmias. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2013;56(2):133–42. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.07.005
16. Sheldon SH, Gard JJ, Asirvatham SJ. Premature Ventricular Contractions and Non-sustained Ventricular Tachycardia: Association with Sudden Cardiac Death, Risk Stratification, and Management Strategies. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2010;10(8):357–71. PMID: 20811538
17. Cha Y-M, Lee GK, Klarich KW, Grogan M. Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy: A Treatable Condition. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(1):229–36. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.963348
18. Barutcu A, Bekler A, Temiz A, Kirilmaz B, Gazi E, Altun B et al. Assessment of the effects of frequent ventricular extrasystoles on the left ventricle using speckle tracking echocardiography in apparently normal hearts. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2016;16(1):48–54. DOI: 10.5152/akd.2015.6166
19. Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling TM, Armstrong W, Good E et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: Comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm*. 2007;4(7):863–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.03.003
20. Tabata T, Grimm RA, Bauer FJ, Fukamachi K, Takagaki M, Ochiai Y et al. Giant Flow Reversal in Pulmonary Venous Flow as a Possible Mechanism for Asynchronous Pacing-induced Heart Failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(7):722–8. DOI: 10.1016/j.echo.2004.12.013
21. Huizar JF, Kaszala K, Potfay J, Minisi AJ, Lesnefsky EJ, Abbate A et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction Induced by Ventricular Ectopy: A Novel Model for Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011;4(4):543–9. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962381
22. Akoum NW, Daccarett M, Wasmund SL, Hamdan MH. An Animal Model for Ectopy-Induced Cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34(3):291–5. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02947.x
23. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(10):1021–9. DOI: 10.1016/j.echo.2004.06.019
24. Akkaya M, Roukoz H, Adabag S, Benditt DG, Anand I, Li JM et al. Improvement of left ventricular diastolic function and left atrial reverse remodeling after catheter ablation of premature ventricular complexes. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2013;38(3):179–85. DOI: 10.1007/s10840-013-9836-0
25. Cozma D, Streian CG, Petrescu L, Mornos C. Subclinical left atrium remodelling in patients with frequent premature ventricular contractions. *Kardiologia Polska*. 2014;72(11):1141–7. DOI: 10.5603/KP.a2014.0133
26. Yoon YE, Kim H-J, Kim S-A, Kim SH, Park J-H, Park K-H et al. Left Atrial Mechanical Function and Stiffness in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. 2012;20(3):140–5. DOI: 10.4250/jcu.2012.20.3.140
27. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(1):10–5. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.813071

Потемкина Н. А.¹, Зейналова П. А.¹, Петрова Г. Д.², Новикова А. И.¹, Андреева О. В.¹, Кули-Заде З. А.¹, Фашафша Заки З. А.¹, Чомахидзе П. Ш.¹, Полтавская М. Г.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. акад. Н.Н. Блохина» МЗ России, Москва, Россия

Дисфункция левого желудочка у пациентов, перенесших высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Цель	Оценка динамики глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ и других показателей ЭхоКГ после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).
Материал и методы	Риск развития дисфункции ЛЖ у пациентов после ВДХТ с последующей аутоТГСК, изучен недостаточно. В исследование включены 74 пациента с гемобластомами в возрасте от 20 до 65 лет, которым была выполнена ВДХТ с последующей аутоТГСК. У всех в анамнезе было противоопухолевое лечение. Всем пациентам до лечения и после него была проведена ЭхоКГ с оценкой GLS ЛЖ и исследованы уровни тропонина Т и N-концевого натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP).
Результаты	Снижение GLS на 15% и более от исходной выявлено у 6 (8,1%) пациентов. Снижение GLS было ассоциировано с повышением уровня NT-proBNP >125 пг/мл в исходном состоянии (отношение шансов 8,667; 95% доверительный интервал 1,419–52,942; p=0,022).
Заключение	Снижение GLS ЛЖ у пациентов, перенесших аутоТГСК, ассоциировано с повышенным уровнем NT-proBNP до вмешательства.
Ключевые слова	Дисфункция левого желудочка; кардиотоксичность; глобальная продольная деформация
Для цитирования	Potemkina N.A., Zeynalova P.A., Petrova G.D., Novikova A.I., Andreeva O.V., Kuli-Zade Z.A. et al. Left ventricular dysfunction in patients following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):91–94. [Russian: Потемкина Н.А., Зейналова П.А., Петрова Г.Д., Новикова А.И., Андреева О.В., Кули-Заде З.А. и др. Дисфункция левого желудочка у пациентов, перенесших высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):91–94].
Автор для переписки	Потемкина Надежда Александровна. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Введение

Количество выполненных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с каждым годом растет [1]. С успешным внедрением данного вида лечения стал актуален вопрос об осложнениях. Особый интерес представляют кардиальные осложнения, которые служат причиной смерти трети онкологических пациентов [2]. В ряде исследований показано, что у пациентов, перенесших ТГСК, повышен риск развития кардиологических осложнений [3, 4]. Большинство работ по данной тематике посвящено аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), тогда как данных о кардиальных последствиях аутоТГСК крайне мало [5–7].

Стоит отметить, что к кандидатам на высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутоТГСК уже применялись в анамнезе кардиотоксичные методы лечения, такие как лучевая терапия на область грудной клетки и антрациклинсодержащая химиотерапия, которые способствуют развитию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8, 9].

В настоящее время перспективы более раннего выявления дисфункции сердца после противоопухолевого лечения связывают с использованием глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ [10]. Установлена прогностическая значимость сниженного показателя GLS в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных кардиологического профиля [11].

Цель

Оценка динамики GLS ЛЖ и других эхокардиографических показателей после ВДХТ и аутоТГСК и выявление факторов, с которыми ассоциировано снижение GLS после аутоТГСК.

Материал и методы

Проведено наблюдательное проспективное исследование, в которое включены 74 пациента в возрасте от 20 до 65 лет (медиана 44 [34; 53] года), 42 (56,8%) – мужчины, 32 (43,2%) – женщины. Множественной миеломой стра-

Центральная иллюстрация



ВДХТ – высокодозная химиотерапия; аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; GLS – глобальная продольная деформация.

дали 32 (43,2%), лимфомой Ходжкина – 27 (36,4%), неходжкинскими лимфомами – 12 (16,2%), другими онкологическими заболеваниями – 3 (4,0%) больных.

Всем пациентам до ВДХТ и аутоТГСК и после нее (в среднем через 20 нед) выполнена ЭхоКГ с оценкой GLS ЛЖ и исследованы уровни тропонина Т и N-концевого натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP).

Верхний референтный предел уровня NT-proBNP составлял 125 пг/мл, а тропонина Т – 14 пг/мл.

ЭхоКГ проводили на аппарате Vivid 7. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ оценивали по методу Симпсона. GLS ЛЖ определяли методом спекл-трекинга. Для учета влияния размеров тела на показатели объемов рассчитывали индексированные показатели, такие как конечный систолический индекс (КСИ), конечный диастолический индекс (КДИ), индекс объема левого предсердия (ЛП).

Всем пациентам с ССЗ и/или артериальной гипертензией (АГ) в анамнезе до ВДХТ назначали медикаментозную терапию. Бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) назначали пациентам, перенесшим ранее терапию антрациклинами и/или имевшим ФВ ЛЖ <53%, GLS ЛЖ <18, повышенный уровень тропонина или NT-proBNP.

Критерием развития дисфункции ЛЖ считали снижение GLS на 15% и более от исходного.

Обследование проводили в Университетской клинической больнице №1 Первого МГМУ им.И.М. Сеченова.

АутоТГСК выполняли в ФГБУ НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина Минздрава России. Исследование было одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им.И.М. Сеченова (протокол № 10–19 от 17.07.2019) и зарегистрировано на сайте clinicalTrials.gov №2409. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программы SPSS Statistics 26.0. Количественные данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей. Для определения достоверности различий между номинальными переменными использовали точный тест Фишера, между количественными переменными – U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок и критерий Вилкоксона для связанных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи между исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). Для оценки значимости ОШ рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

При оценке динамики показателей ЭхоКГ (табл.1) ФВ ЛЖ и объемы ЛЖ в среднем не изменились. Достоверно увеличился индекс объема ЛП.

Таблица 1. Динамика показателей ЭхоКГ в процессе аутоТГСК

Показатель	Исходно	После аутоТГСК	p
ФВ ЛЖ, %	60 [58; 66]	60 [57; 65]	0,675
GLS ЛЖ, %	18,4 [17,4; 20,1]	18,8 [17,2; 20,1]	0,762
КСИ	15,6 [12,9; 19,0]	15,5 [13,2; 19,3]	0,696
КДИ	40,0 [35,6; 49,9]	40,7 [36,7; 46,9]	0,680
Индекс объема ЛП	25,4 [20,9; 30,6]	26,7 [23,5; 29,3]	0,037*

Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей. аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; КСИ – конечный систолический индекс; КДИ – конечный диастолический индекс; ЛП – левое предсердие; * – достоверно значимые показатели.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с развитием и без развития дисфункции ЛЖ после аутоТГСК

Показатель	Дисфункция ЛЖ после аутоТГСК		p
	есть (n=6)	нет (n=68)	
Мужчины, n (%)	1 (16,6)	41 (60,3)	0,082
Женщины, n (%)	5 (83,3)	27 (39,7)	
Возраст, годы	43 [34; 52]	44 [34; 53]	0,189
АГ в анамнезе, n (%)	1 (16,6)	20 (27,0)	1,000
Курение, n (%)	0	13 (17,5)	0,583
СД, n (%)	0	3 (4,05)	1,000
Прием ингибитора АПФ/БРА и/или БАБ, n (%)	1 (16,6)	27 (36,4)	0,394
Ац + Цф в анамнезе, n (%)	1 (16,6)	24 (32,4)	0,658
Лучевая терапия в анамнезе, n (%)	3 (50)	14 (18,9)	0,139
ФВ ЛЖ, %	62 [58; 65]	60 [58; 64]	0,041
GLS ЛЖ, %	18 [17; 20]	18 [17; 20]	0,202
Тропонин Т > 14 пг/мл, n (%)	1 (16,6)	12 (16,2)	1,000
NT-proBNP > 125 пг/мл, n (%)	4 (66,6)	2 (2,7)	0,020

Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей, если не указано иное. Ац – антрациклины; Цф – циклофосфан; ЛЖ – левый желудочек; аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СД – сахарный диабет; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокаторы; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пропептид В-типа.

У 6 (8,1%) пациентов снизился показатель $GLS \geq 15\%$ от исходного. У 2 пациентов это сопровождалось снижением ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ до значения 50%. Сравнительная характеристика лиц с развитием и без развития дисфункции ЛЖ представлена в таблице 2. В группе с развитием дисфункции ЛЖ достоверно чаще отмечалось исходное повышение уровня NT-proBNP > 125 пг/мл.

Обсуждение

Исследована динамика показателей ЭхоКГ в ранние сроки (в среднем через 20 нед) после ВДХТ с аутоТГСК. Выявлено достоверное увеличение индекса объема ЛП. Единичные работы, выполненные в последние годы, свидетельствуют об увеличении ЛП и ухудшении параметров его деформации, ассоциированных с химиотерапией. Имеются работы, посвященные ухудшению диастолической функции в ранние сроки после аутоТГСК у детей, однако прогностическое значение этих изменений, как и нарушений диастолической функции, пока не определено [12, 13].

У 6 (8,1%) пациентов GLS ЛЖ снизилась более чем на 15% от исходного уровня, что свидетельствовало о развитии дисфункции ЛЖ [10]. По данным ряда ис-

следований, снижение GLS служит более ранним и чувствительным показателем дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией [14].

Единственным из изученных нами факторов, с которым было ассоциировано снижение GLS ЛЖ после ТГСК, оказался повышенный в исходном состоянии уровень NT-proBNP. В настоящее время рекомендуется исследование уровня NT-proBNP перед ВДХТ и ТГСК (класс рекомендаций IIa), однако эта рекомендация базируется на мнении экспертов и требует дальнейших исследований [6, 10, 15].

Заключение

После высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток отмечено увеличение индекса объема левого предсердия. У 8,1% пациентов выявлены ранние признаки дисфункции левого желудочка в виде снижения глобальной продольной деформации более чем на 15% от исходной, что было ассоциировано с повышением уровня натрийуретического пропептида В-типа в исходном состоянии. Определение клинической значимости описанных изменений требует дальнейших исследований.

Ограничения исследования

Небольшое число пациентов и значительный разброс сроков повторного обследования могли отразиться на результатах исследования. В дальнейшем планируется продолжение исследований с включением большего числа пациентов и анализом результатов с учетом сроков наблюдения.

Источники финансирования.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликты интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Статья поступила 12.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplantation*. 2021;56(7):1651–64. DOI: 10.1038/s41409-021-01227-8
2. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European Heart Journal*. 2022;43(4):280–99. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674
3. Armenian SH, Ryan TD, Khouri MG. Cardiac Dysfunction and Heart Failure in Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(2):337–45. DOI: 10.1016/j.hfc.2016.12.008
4. Tuzovic M, Mead M, Young PA, Schiller G, Yang EH. Cardiac Complications in the Adult Bone Marrow Transplant Patient. *Current Oncology Reports*. 2019;21(3):28. DOI: 10.1007/s11912-019-0774-6
5. Duléry R, Mohty R, Labopin M, Sestili S, Malard F, Brissot E et al. Early Cardiac Toxicity Associated With Post-Transplant Cyclophosphamide in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *JACC: CardioOncology*. 2021;3(2):250–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.011
6. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Guha A, Dey AK, Rhea IB, deLima MJ. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2021;56(3):544–51. DOI: 10.1038/s41409-020-01080-1
7. Alblooshi R, Kanfar S, Lord B, Atenafu EG, Michelis FV, Pasic I et al. Clinical prevalence and outcome of cardiovascular events in the first 100 days postallogeneic hematopoietic stem cell transplant. *European Journal of Haematology*. 2021;106(1):32–9. DOI: 10.1111/ejh.13482
8. Nabialek-Trojanowska I, Lewicka E, Wrona A, Kaleta AM, Lewicka-Potocka Z, Raczak G et al. Cardiovascular complications after radiotherapy. *Cardiology Journal*. 2020;27(6):836–47. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0120
9. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Балюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
10. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022;23(10):e333–465. DOI: 10.1093/ehjci/jeac106
11. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305538
12. ElMarsafawy H, Matter M, Sarhan M, El-Ashry R, Al-Tonbary Y. Assessment of Myocardial Function in Children before and after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Echocardiography*. 2016;33(1):82–9. DOI: 10.1111/echo.12988
13. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(9):1504–24. DOI: 10.1002/ehf.1957
14. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2019;4(10):1007–18. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2952
15. Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Cardiooncology and Oncohematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation. *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):239–61. [Russian: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(2):239–61]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261

Erdoğan Yaşar

Malatya Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Malatya, Turkey

CORONARY INVOLVEMENT OF BEHÇET'S DISEASE: SACCULAR CORONARY ARTERY ANEURYSM

Coronary artery aneurysms (CAAs) are rarely reported in large angiographic series. The majority are atherosclerotic in origin. Other causes are connective tissue disorders, trauma, vasculitis, congenital, mycotic, and idiopathic. We herein present the case of an symptomatic patient with a giant left anterior descending artery aneurysm. The CAA was successfully treated by surgical resection and a mammary artery bypass graft.

Keywords Behçet's disease; coronary artery aneurysm; vasculitis

For citations Erdoğan Yaşar. Coronary Involvement Of Behçet's Disease: Saccular Coronary Artery Aneurysm. Эрдоган Яшар. Кardiologiya. 2023;63(10):95–96. [Russian: Поражение коронарных сосудов при болезни Бехчета: мешотчатая аневризма коронарной артерии. Кардиология. 2023;63(10):95–96].

Corresponding author Erdoğan Yaşar. E-mail: erdi004@gmail.com

Introduction

Coronary artery aneurysms (CAAs) are rare in reports of large angiographic series. The majority of CAAs are atherosclerotic in origin. Other causes are connective tissue disorders, trauma, vasculitis, congenital, mycotic, and idiopathic [1]. Here, we present the case of a symptomatic patient with a giant left anterior descending artery (LAD) aneurysm.

Case Report

A 55-year-old female patient was admitted to our clinic due to exertional angina and dyspnea. There were no known cardiac risk factors, other than diabetes. Physical examination revealed normal vital findings with blood pressure of 110/70 mmHg. Laboratory values and electrocardiography and transthoracic echocardiography findings were also normal. Invasive coronary angiography was performed due to typical anginal complaint and the presence of diabetes. Coronary angiography did not reveal any significant stenosis, but a saccular aneurysm of approximately 3×2.5 cm in diameter was observed in the middle of the LAD [Figure 1 and Video 1 (Supplementary Video 1)].

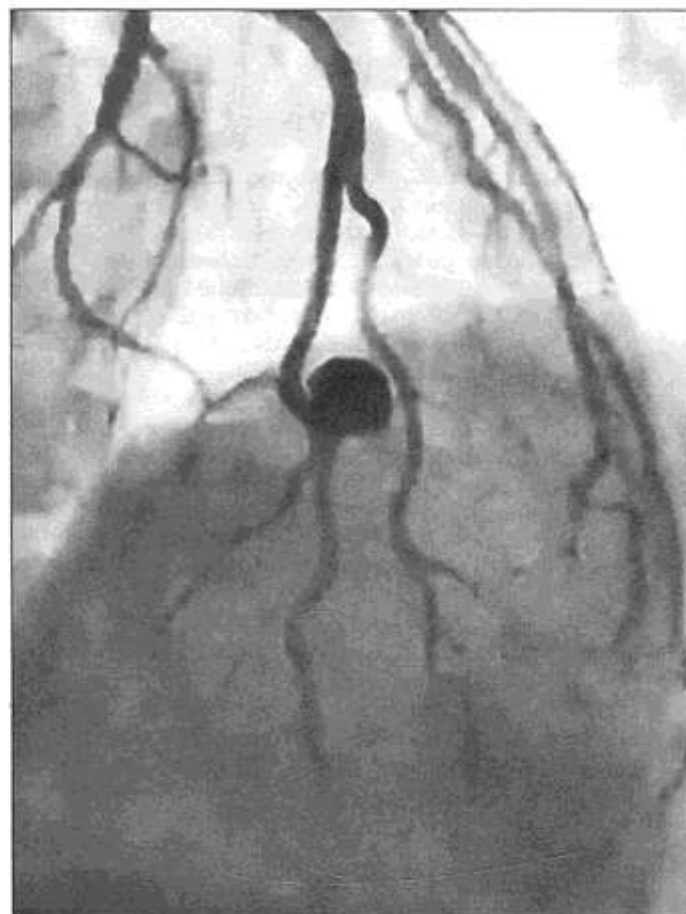
The patient had no drug addiction, and no history of cardiac trauma. While investigating the etiology of vasculitis, it was learned in the detailed anamnesis of the patient that she had occasional recurrent complaints of genital ulcer. A rheumatology consultation was requested, and with a positive pathergy test, the patient was diagnosed with Behçet's disease. Treatment with colchicine and steroids were started. The decision for surgical treatment was made considering the long-term risk of restenosis of covered stents, involvement of the LAD, and the patient's preference. The LAD aneurysmal sac was resected, and a bypass to the LAD was performed with the left internal mammary artery. The postoperative course was uneventful, and the patient was discharged on postoperative day five. There

have been no problems during the second year of cardiology and rheumatology follow-ups.

Discussion

Behçet's disease is a multisystem vasculitis characterized by recurrent ulcers, involving vessels of all sizes, and affecting many organs such as the eyes, central nervous system, and especially the skin [2, 3]. Vascular involvement includes all

Figure 1. Coronary angiography image of the aneurysm in the middle of the LAD



types and sizes of vessels. Aneurysms of varying sizes may be seen in the vascular tree. Although the main underlying pathophysiological mechanism of the disease is obscure, inflammation of unknown origin of the vascular endothelium is the cause of vascular complications. Thrombus formation due to vasculitis is seen at a rate of 20–40%, and it is an important cause of mortality and morbidity [4, 5].

Aneurysmal coronary artery disease is defined as the dilation of the normal coronary diameter to 1.5 times the size of a normal adjacent coronary artery segment [6]. Coronary aneurysms are most often atherosclerotic in origin but can also be non-atherosclerotic as in connective tissue diseases like Kawasaki disease and inflammatory conditions such as Behçet's disease [7, 8]. The majority of patients are asymptomatic, and the aneurysms are found incidentally during angiography. The primary complication is myocardial ischemia or infarction, with rupture being rare.

There are no randomized, large-scale studies on the treatment of coronary aneurysms. In general, there are three treatment methods: medical treatment, percutaneous intervention (PCI), surgical intervention. Medical management of CAAs consists of risk factor modification and antiplatelet and anticoagulant medications to prevent thromboembolic complications. However, there is currently no consensus on the efficacy of medical therapy for treatment of CAAs, particularly asymptomatic CAAs. There are few reported results regarding the efficacy and safety of PCI in CAA, especially in patients with asymptomatic CAA [9]. As no randomized trials of CABG versus PCI have been

conducted in these patients, questions remain about whether and how CAAs should be treated and managed. However, in the case of acute myocardial infarction associated CAAs, some studies have shown that PCI of an aneurysmal culprit vessel is associated with higher rates of adverse events as well as higher failure rates, i.e., no-reflow and distal embolization, compared to non-aneurysmal cases [10, 11]. Clearly, the decision for surgical treatment should be individualized. In asymptomatic patients, surgery is recommended by some authors if the diameter of the aneurysm exceeds at least three to four times its original size [12]. In our case, we preferred the surgical treatment option because of the young age of the patient and the long-term risk of restenosis with polytetrafluoroethylene (PTFE) – covered stent graft.

Conclusion

This case highlights the importance of detailed anamnesis and careful diagnostic studies in the evaluation of CAAs. A large CAA was successfully treated by surgical resection and a mammary artery bypass graft.

Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and any accompanying images.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 06/11/2021.

REFERENCES

1. Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *International Journal of Cardiology*. 2008;130(3):335–43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.05.071
2. Sezen Y, Buyuktipoglu H, Kucukdurmaz Z, Geyik R. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Clinical Rheumatology*. 2010;29(1):7–12. DOI: 10.1007/s10067-009-1302-0
3. Marzban M, Mandegar MH, Karimi A, Abbasi K, Movahedi N, Navabi MA et al. Cardiac and Great Vessel Involvement in "Behçet's Disease". *Journal of Cardiac Surgery*. 2008;23(6):765–8. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2008.00607.x
4. Akpolat T. Management of the patient with Behçet's disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1998;13(12):3002–4. DOI: 10.1093/ndt/13.12.3002
5. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *The Journal of Rheumatology*. 1992;19(3):341–3. PMID: 1578445
6. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation*. 1983;67(1):134–8. DOI: 10.1161/01.CIR.67.1.134
7. Cohen P, O'Gara PT. Coronary Artery Aneurysms: A Review of the Natural History, Pathophysiology, and Management. *Cardiology in Review*. 2008;16(6):301–4. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181852659
8. Abou Sherif S, Ozden Tok O, Taşköylü Ö, Goktekin O, Kilic ID. Coronary Artery Aneurysms: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:24. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00024
9. Briguori C, Sarais C, Sivieri G, Takagi T, Di Mario C, Colombo A. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2002;55(3):326–30. DOI: 10.1002/ccd.10063
10. Bogana Shanmugam V, Psaltis PJ, T.L. Wong D, T. Meredith I, Malaipan Y, Ahmar W. Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction Caused by Ectatic Infarct Related Arteries. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26(10):1059–68. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.12.006
11. Iannopolo G, Ferlini M, Koziński M, Ormezzano MF, Crimi G, Lanfranchi L et al. Patient Outcomes With STEMI Caused by Aneurysmal Coronary Artery Disease and Treated With Primary PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(24):3006–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.030
12. Badmanaban B, Mallon P, Campbell N, Sarsam MAI. Repair of Left Coronary Artery Aneurysm, Recurrent Ascending Aortic Aneurysm, and Mitral Valve Prolapse 19 Years after Bentall's Procedure in a Patient with Marfan Syndrome. *Journal of Cardiac Surgery*. 2004;19(1):59–61. DOI: 10.1111/j.0886-0440.2004.02052.x



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 гипертензии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

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

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

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

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



Небиволол 5 мг №14, №28

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³



Небилет®
Небиволол 5 мг · β_1 -адреноблокатор селективный
14 таблеток · Для приема внутрь

Небилет®
Небиволол 5 мг · β_1 -адреноблокатор селективный
28 таблеток · Для приема внутрь

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

- Один раз в сутки¹
- Два механизма действия¹

АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательнее в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синозатрикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флютафенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (пережимающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены наиболее встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 07.10.2022.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® от 07.10.2022. 2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44. 3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12): 841-847.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU_NEV_06_2022_V01_print Дата утверждения 11.2022.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на набережной», блок Б Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>